

AUTOR COORDENADOR
MARCIO C. MANCINI

COAUTORES
BRUNO GELONEZE
JOÃO EDUARDO N. SALLES
JOSIVAN GOMES DE LIMA
MARIO K. CARRA

TRATADO DE
Obesidade
Segunda edição



TRATADO DE
Obesidade
Segunda edição



Respeite o direito autoral!



O GEN | Grupo Editorial Nacional reúne as editoras Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária, que publicam nas áreas científica, técnica e profissional.

Essas empresas, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras que têm sido decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Enfermagem, Engenharia, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.

TRATADO DE

Obesidade

Segunda edição

Autor Coordenador

Marcio C. Mancini

Chefe do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica e da Liga de Obesidade Infantil do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Pesquisador do Laboratório de Investigações Médicas LIM-18 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Residência Médica em Clínica Geral e Endocrinologia e Metabologia no HC-FMUSP. Doutor em Ciências pela FMUSP na área de Endocrinologia orientado pelo Professor Alfredo Halpern. Ex-Presidente do Conselho Deliberativo da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso) em duas gestões. Ex-Presidente do Departamento de Obesidade da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem). Atual Vice-Presidente do Departamento de Obesidade da Sbem. Membro titulado da Sbem. Membro da American Diabetes Association e da Obesity Society. Extensa atividade didática em cursos de Graduação, Pós-Graduação e Extensão Universitária. Ex-Presidente do XII Congresso Brasileiro de Obesidade e Síndrome Metabólica em São Paulo. Anualmente, Organizador do Simpósio de Síndrome Metabólica e do Simpósio de Obesidade na Infância e Adolescência, ambos em São Paulo. Orientador pleno de Mestres e Doutores pela FMUSP. Membro do Conselho Editorial dos Brazilian Archives of Endocrinology & Metabolism (AE&M).

Coautores

Bruno Geloneze

Coordenador do Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes (Limed) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Professor dos cursos de Pós-Graduação em Clínica Médica e Saúde da Criança e do Adolescente na Unicamp. Investigador principal do Estudo Brasileiro sobre Síndrome Metabólica (Brazilian Metabolic Syndrome Study – BRAMS).

João Eduardo N. Salles

Professor-Assistente da disciplina de Endocrinologia e Doutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Diretor da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso) de 2008 a 2009. Coordenador do Departamento de Diabetes no Idoso da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Secretário-Geral da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso) de 2013 a 2014, Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes no biênio 2014-2015 e Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem) no biênio 2015-2016.

Josivan Gomes de Lima

Professor da disciplina de Endocrinologia e Metabologia no Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

Mario K. Carra

Médico-Assistente do Grupo de Diabetes da disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Ex-Presidente da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso).



- Os autores deste livro e a EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora. *Adicionalmente, os leitores podem buscar por possíveis atualizações da obra em <http://gen-io.grupogen.com.br>.*
- Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

- Direitos exclusivos para a língua portuguesa

Copyright © 2015 by

EDITORIA GUANABARA KOOGAN LTDA.

Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional

Travessa do Ouvidor, 11

Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040

Tels.: (21) 3543-0770 | (11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896

www.editoraguanabara.com.br | www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

- Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
- Capa: Bruno Sales
- Produção digital: Geethik
- Ficha catalográfica

M237t

2. ed.

Mancini, Marcio C.

Tratado de obesidade / Marcio C. Mancini ... [et. al]. - 2. ed. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2015.

il.

ISBN 978-85-277-2769-3

1. Obesidade. 2. Síndrome metabólica. 3. Clínica médica. I. Título.

15-22983

CDD: 616.398

CDU: 616.399

Colaboradores

Adriana P. Angelucci. Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Adriana Servilha Gandolfo. Graduada em Nutrição pelo Centro Universitário São Camilo. Especialista em Saúde Materno-Infantil pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Especialista em Desnutrição e Recuperação do Estado Nutricional pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Mestra em Ciências pelo Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Supervisora do Ambulatório do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Adriano Namo Cury. Professor-Assistente do Departamento de Medicina da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Professor-Assistente da disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Chefe da disciplina de Endocrinologia da FCMSCSP.

Adriano Segal. Doutor em Psiquiatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Psiquiatra do Ambulatório de Obesidade Síndrome Metabólica do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Coordenador de Psiquiatria do Centro de Obesidade e Diabetes do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (COD-HAOC). Diretor de Psiquiatria e Transtornos Alimentares da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso). Ex-Presidente da Comissão das Especialidades Associadas da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (Coesas-SBCBM) nos biênios 2009-2010 e 2011-2012. Responsável pela Saúde Mental da International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) no biênio 2013-2014.

Aída R. Marcondes Franquês. Psicóloga pela Pontifícia Universidade

Católica de Campinas (PUC-Campinas). Especializada em Psicologia Clínica, com formação em Análise Transacional. Psicoterapeuta em consultório particular e Psicóloga da equipe do Instituto Garrido de Cirurgia da Obesidade, em São Paulo. Organizadora e Coautora de vários livros sobre psicologia e cirurgia bariátrica. Presidente da Comissão das Especialidades Associadas da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (Coesas-SBCBM), gestão de 2007 a 2008, e Vice-Presidente nas gestões de 2009 a 2010 e de 2011 a 2012. Atual Coordenadora da Subcomissão de Psicologia da Coesas.

Alessandra E. Rodrigues. Nutricionista pelo Centro Universitário São Camilo. Especialista em Nutrição Clínica pelo Grupo Apoio Nutrição Enteral Parenteral (Ganep). Mestra em Ciências da Saúde pelo Programa de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Alexander Koglin Benchimol. Médico e Pesquisador do Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Gota-Iede/RJ). Médico Pesquisador do Departamento de Endocrinologia da Escola Médica de Pós-Graduação da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ). Segundo-Secretário da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso) de 2013 a 2014 e Vice-Presidente no biênio 2015-2016.

Alexandra Passos Gaspar. Médica Fisiatria do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Doutora pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) na disciplina de Endocrinologia.

Alexandre Amado Elias. Mestre em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Diretor Médico do Centro de Excelência em Cirurgia Bariátrica e Metabólica da Rede D'Or em São Paulo. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). Presidente do Capítulo de São Paulo da SBCBM de 2013 a 2014.

Alexandre de Matos Soeiro. Médico-Assistente e Supervisor da Unidade de

Emergência do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Alexandre Pinto de Azevedo. Médico Psiquiatra. Mestre pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Assistente do Programa de Transtornos do Sono do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC FMUSP). Coordenador do Grupo de Estudos em Comer Compulsivo e Obesidade (Grecco) do Programa de Transtornos Alimentares do IPq-HC-FMUSP.

Alexandre S. Raposo do Amaral. Doutor em Ciências pela disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (FMUSP).

Alfredo Halpern. Professor Livre-Docente da disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Allan Garms. Cirurgião do Aparelho Digestivo. Médico Colaborador da disciplina Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Alvaro Avezum. Diretor da divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC). Professor-Associado do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia do IDPC pela Universidade de São Paulo (USP).

Amélio F. Godoy-Matos. Chefe do Serviço de Nutrologia e Metabologia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Iede/RJ). Doutor em Endocrinologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj).

Ana Augusta Maria Pereira. Doutora em Psicologia Clínica pelo Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (USP). Pesquisadora Científica nível V do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC).

Ana Carolina Junqueira Vasques. Nutricionista. Doutora em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Docente do curso de

Nutrição da Faculdade de Ciências Aplicadas da Unicamp.

Ana Cláudia Latronico. Professora Titular do Departamento de Clínica Médica, disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Ana Laura Bilia Pasquarelli. Bacharel em Direito pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Advogada com atuação em Contencioso Cível.

Ana Maria Pita Lottenberg. Doutora em Nutrição pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da Universidade de São Paulo (USP). Pesquisadora do Laboratório de Lípides da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Curso de Especialização em Nutrição nas Doenças Crônicas não Transmissíveis do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Membro do Núcleo de Nutrição do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Membro do Departamento de Nutrição da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso).

Ana Paola Monegaglia Vidigal. Especialista em Nutrição Clínica Preventiva pela Universidade São Marcos. Especialista em Gestão de Negócios em Alimentação pelo Instituto de Pesquisa, Capacitação e Especialização (IPCE).

Ana Paula Machado Lins. Mestra e Doutora em Saúde da Mulher e da Criança. Coordenadora da Pós-Graduação em Gastronomia Funcional no Centro Universitário Augusto Motta (Unisuam). Nutricionista e Pesquisadora do Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Gota-Iede/RJ). Professora de Pós-Graduação em Endocrinologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ).

Ana R. Dâmaso. Professora-Associada Livre-Docente da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pós-Doutorado em Ciências Pediátricas pela Unifesp. Doutor em Nutrição pela Unifesp. Mestrado em Biodinâmica do Movimento Humano pela Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (EEFE-USP).

André M. Faria. Doutor em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo (USP). Médico Endocrinologista colaborador da Unidade de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

Andressa Heimbecher Soares. Médica Pós-Graduanda em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade de São Paulo (USP). Colaboradora do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Andrey dos Santos. Pesquisador com experiência na área de Biologia Molecular, com ênfase em Genética Humana e Médica, PCR em Tempo Real para Expressão Gênica, PCR-RFLP; Vetores de Expressão Gênica, Clonagem e Sequenciamento de DNA.

Arnaldo Pinto Lopes Filho. Psiquiatra. Ex-Colaborador da Liga de Obesidade Infantil do Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Arthur Belarmino Garrido Junior. Livre-Docente em Cirurgia do Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador do Centro de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). Fundador e Presidente Honorário da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). Membro do Conselho Curador e Ex-Presidente da International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO).

Beatriz Graciano Sant'Anna. Graduada em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR). Residência em Endocrinologia pelo Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM) de São Paulo. Pós-Graduanda em Neuroendocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Bianca Emsenhuber. Especialista em Nefrologia. Ex-Estagiária da Clínica de

Nefrologia do Hospital da Beneficência Portuguesa em São Paulo.

Bruno Caramelli. Médico. Professor-Associado 3 da disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Bruno da Costa Martins. Doutor em Gastrenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico do Serviço de Endoscopia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp).

Bruno de Melo Carvalho. Doutor e Professor Adjunto da disciplina de Fisiologia da Universidade de Pernambuco (UPE). Experiente em Medicina Experimental; área de interesse: Mecanismos Moleculares de Resistência à Insulina Obesidade e Diabetes Tipo 2, bem como Relação dos Componentes do Sistema Imunológico com o Metabolismo em Condições Fisiopatológicas.

Bruno Ferraz de Souza

Doutor em Endocrinologia pela University College London (UCL), Reino Unido. Médico-Assistente e Pesquisador da Unidade de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Bruno Nazar. Mestre em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Ipub-UFRJ). Pesquisador do Grupo de Estudos do Déficit de Atenção (Geda) do Ipub-UFRJ. Médico Pesquisador do Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares do Ipub/UFRJ e do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Gota-Iede/RJ).

Camila Risso de Barros. Graduada em Nutrição. Doutoranda pelo Programa de Nutrição em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP).

Carla Hilário Daltro. Professora-Assistente da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Mestra e Doutora em Medicina Interna pela UFBA. Professora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da UFBA.

Carlos Alberto Longui. Responsável pela Unidade de Endocrinologia Pediátrica, do Departamento de Pediatria, e Chefe de Clínica Adjunto da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP). Responsável pela disciplina de Medicina Molecular, Departamento de Ciências Fisiológicas e Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

Carlos Alberto Werutsky. Médico Nutrólogo pela Associação Brasileira de Nutrologia/Associação Médica Brasileira/Conselho Federal de Medicina (ABRAN/AMB/CFM). Professor do Curso de Pós-Graduação em Nutrologia (ABRAN/AMB/CFM).

Carlos José Lazzarini Mendes. Membro do Grupo de Parede Abdominal do Departamento de Cirurgia. Professor Convidado de Anatomia do Departamento de Morfologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

Carlos V. Serrano Jr. Professor-Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor da Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Carmen Benedetti. Graduada em Psicologia pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP). Formada em Psicodrama pela Escola Paulista de Psicodrama (EPP). Mestra em Psicologia (Psicologia Clínica) pela PUC-SP. Doutor em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Coordenadora de projetos educacionais do Estúdio Boga Produção Editorial Ltda. Psicóloga clínica em consultório particular, atendendo adultos e adolescentes em regime individual, grupal e de casal. Experiente na área de Psicologia Hospitalar, atuando principalmente nas áreas de cirurgia da obesidade, obesidade clínica e psicologia do emagrecimento.

Carmita H. N. Abdo. Psiquiatra. Professora Livre-Docente e Professora-Associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade

de São Paulo (FMUSP). Fundadora e Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

Carol Goís Leandro. Professora-Associada do Centro Acadêmico de Vitória (CAV) de Santo Antônio, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica, CAV-UFPE. Membro Permanente do Programa de Pós-Graduação em Nutrição na UFPE. Pesquisadora Nível 2 do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Carolina Ferraz. Graduada em Medicina com formação em Endocrinologia pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP). Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem). Doutora em Endocrinologia pela Universidade de Dresden, Alemanha. Médica- Assistente da disciplina de Endocrinologia da ISCMSP.

César Luiz Boguszewski. Professor-Associado de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Chefe da Unidade de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR-HC-UFPR).

Chong Ae Kim. Livre-Docente e Chefe da Unidade de Genética do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Cibele Zanardi Esteves. Farmacêutica graduada pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Mestra em Biociências e Tecnologia de Produtos Bioativos pela Unicamp. Doutoranda em Fisiopatologia Médica, com ênfase em Diagnóstico de Doenças Infecciosas por Técnicas de Espectrometria de Massas.

Cinthia Barbosa de Andrade. Enfermeira do Grupo de Pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) da

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) Mestranda da Pós-Graduação em Cirurgia pela UFPE.

Cintia Cercato. Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade de São Paulo (USP). Médica-Assistente do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Presidente da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso).

Cláudia Dutra Costantin Faria. Doutora. Ex-Assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP).

Cristiane Kochi. Professora-Assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Presidente do Departamento de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP).

Cristiano Roberto Grimaldi Barcellos. Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor da disciplina de Endocrinologia da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC SP).

Daniel Damiani. Médico, Biomédico e Professor do Curso de Neurociências da Pós-Graduação da Universidade Anhembi-Morumbi, de São Paulo.

Daniel Riccioppo Ferreira de Oliveira. Médico da Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Daniel Soares Freire. Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Endocrinologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp).

Daniela Calderaro. Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP)

Médica-Assistente da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Daniéla Oliveira Magro. Nutricionista. Pós-Doutorado pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (FCM-Unicamp). Nutricionista do Centro de Cirurgia de Obesidade de Campinas (CCOC).

Daniela Schaan Casagrande. Nutricionista e Coordenadora do Serviço de Nutrição do Centro de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (COM-HSL-PUC-RS). Mestre e Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Estágio de Doutorado (Doutorado sanduíche) na Duke University, Durham EUA.

Danielle Menosi Gualandro. Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP). Médica-Assistente da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Debora Kinoshita Kussunoki. Psiquiatra pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq HC-FMUSP). Psiquiatra do Ambulatório de Obesidade e Síndrome Metabólica do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC-FMUSP. Membro da Comissão da Especialidades Associadas da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (Coesas-SBCBM). Psiquiatra do Centro de Obesidade e Diabetes do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (COD-HAOC). Membro da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso).

Débora Romeo Bertola. Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP). Médica Geneticista da Unidade de Genética do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Décio Mion Jr. Professor Livre-Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor da Escola de Educação Permanente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Denis Pajecki. Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Cirurgião do Serviço de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Denise Machado Mourão. Nutricionista. Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal de Viçosa (UFV).

Diogo Noin de Oliveira. Farmacêutico e Mestre em Ciências pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Atua nas áreas de Química Orgânica e Analítica com ênfase na Aplicação de Espectrometria de Massas nas Biociências.

Diogo Turiani Hourneaux de Moura. Médico do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Djanira Maria de Carvalho Calixto. Anestesiologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Instrutora do Centro de Ensino e Treinamento da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (CET/SBA) do Hospital das Clínicas da UFPE (HC-UFPE). Fellow em Liver Transplant pela University of Toronto, no Canadá.

Domingos Augusto Malerbi. Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem).

Durval Damiani. Professor Livre-Docente, Chefe da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Edmundo Machado Ferraz. Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Chefe da disciplina de cirurgia abdominal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Edna Regina Nakandakare. Chefe do Laboratório de Lípidos (LIM-10) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Doutora em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pós-Doutorado pelo Centro de Genética Cardiovascular do Departamento de Medicina da University College London Medical School, Londres Inglaterra.

Eduardo de Barros Correa. Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC). Coordenador da Residência de Cirurgia Geral da Santa Casa da Misericórdia de Ribeirão Preto. Pós-Graduando do Grupo de Cirurgia Bariátrica e Metabólica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura. Professor Livre-Docente do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Professor da Pós-Graduação do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Eduardo Lorena. Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Eliana P. Araújo. Professora-Doutora da Faculdade de Enfermagem da Universidade de Campinas (Unicamp). Coordenadora-Associada do Curso de Pós Graduação em Enfermagem da Unicamp. Membro da American Endocrine Society.

Eliane Lopes Rosado. Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal de Viçosa (UFV). Fellow em Ciência de Alimentos, Fisiologia e Toxicologia da Universidade de Navarra (Espanha). Professora Adjunta da

Departamento de Nutrição e Dietética do Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Érica Cristina da Silva Lopes. Nutricionista da Clínica Chedid Grieco de Medicina Reprodutiva. Especialista em Nutrição Clínica pelo Grupo de Apoio Nutrição Enteral Parental (Ganep) do Hospital Beneficência Portuguesa. Especialista em Geriatria e Gerontologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) Educadora em Diabetes pela Universidade Paulista (Unip).

Erica Sakamoto. Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Erika Paniago Guedes. Pesquisadora do Serviço de Metabologia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Iede/RJ). Mestra em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem).

Euclides Dias Martins Filho. Doutor em Cirurgia. Pós-Graduando em Cirurgia pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS-UFPE).

Fabio Aiello Padilla. Ginecologista especialista em Reprodução Humana da Clínica Chedid Grieco de Medicina Reprodutiva.

Fabiola Schorr. Fellow em Medicina do Sono do Laboratório do Sono-In-Cor da disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Felipe Gustavo Ravagnani. Médico da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp). Doutor em Fisiopatologia Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp).

Fernanda Gaspar do Amaral. Professora Adjunta no Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Bacharel em Ciência

Biológicas Modalidade Médica. Doutora em Ciências (Fisiologia Humana) pela Universidade de São Paulo (USP). Pós-Doutora pelo Instituto de Fisiologia e Biofísica da USP. Experiência na área de Neurofisiologia, com ênfase em Glândula Pineal e Melatonina, atuando principalmente em mecanismos de síntese e ação da melatonina e programação e organização circadiana do metabolismo energético.

Fernanda Pisciaro. Nutricionista Clínica, Coordenadora da Equipe de Nutrição do Programa de Transtornos Alimentares (Ambulim) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP). Coordenadora da Equipe de Nutrição do Grupo de Estudos em Comer Compulsivo e Obesidade (Grecco) do Ambulim-IPq-HC-FMUSP.

Fernanda Reis de Azevedo. Nutricionista. Pós-Graduada do Programa de Cardiologia (Doutorado) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Fernando Flexa Ribeiro Filho. Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Professor Adjunto do Departamento de Saúde Integrada da Universidade do Estado do Pará (Uepa).

Fernando Luiz Torres Gomes. Médico plantonista da Unidade Clínica de Coronariopatias Agudas do Instituto do Coração (InCor). Doutorando em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Flávio Coelho Ferreira. Médico Endoscopista da Neogastro Recife. Mestrando da Pós-Graduação em Cirurgia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Flávio Sarno. Mestrado em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Doutorado em Ciências pela FSP-USP. Pesquisador Colaborador do Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde da Universidade de São Paulo (NUPENS/USP).

Francisco Manoel Gomes Curi. Bacharel em Direito pela Universidade de São Paulo (USP). Especialista em Direito Comercial. Advogado com atuação em

contencioso e arbitragem, nas áreas Cível, Comercial e Societária. Assessor jurídico da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso) desde 2001.

Gabriela Castilho. Formada em Ciências Biológicas. Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professora Convidada do curso de Pós-Graduação em Nutrição do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Experiência na área de Fisiologia, com ênfase em Endocrinologia, Metabolismo Lipídico e Diabetes. Ocupou o cargo de Consultora Científica na área de *Medical Affairs* da Bristol-Myers Squibb e AstraZeneca do Brasil, trabalhando na área de Diabetes e Metabolismo. Gerente de Farmacoeconomia na AstraZeneca.

Geraldo Lorenzi Filho. Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor do Laboratório de Sono do Instituto do Coração (InCor).

Gilberto Jorge da Paz-Filho. *Research Fellow*, Genome Biology Department, The John Curtin School of Medical Research, The Australian National University (ANU), Austrália.

Giovanni Guido Cerri. Professor Titular de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Diretor-Geral do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octávio Frias de Oliveira (Icesp). Coordenador do Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital Sírio-Libanês.

Giuseppe Repetto. Professor Titular de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS). Chefe do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital São Lucas da PUC-RS (HSL-PUC-RS). Coordenador Clínico do Centro de Obesidade Mórbida (COM) do Centro Clínico do HSL-PUC-RS. Presidente da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso) de 2003 a 2005.

Guilherme Sauniti. Médico do Serviço de Endoscopia Gastrintestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP).

Gustavo Duarte Pimentel. Nutricionista pela Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep). Especialista em Cuidados Nutricionais do Paciente e Desportista pela Universidade Estadual Paulista (Unesp). Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutor em Ciências pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), com período sanduíche na Universidad de Santiago de Compostela, Espanha. Pós-Doutorando em Fisiopatologia Médica pela Unicamp.

Heidi Lui Reinhardt. Especialista em Endocrinologia Geral e Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem).

Helma Pinchemel Cotrim. Professora-Associada, Doutora de Gastro-Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pós-Doutorado em Hepatologia pela Stanford University – CA – EUA.

Henrique de Lacerda Suplicy. Professor de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Chefe do Grupo de Obesidade do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná (SEMPR).

Henrique Yoshio Shirozaki. Membro da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM).

Hilton Telles Libanori. Graduado em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP). Doutor em Cirurgia Gastrenterológica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Cirurgião do aparelho digestivo. Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva (CBCD) e da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). Cirurgião do Centro de Cirurgia da Obesidade do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

Ivan Roberto Bonotto Orso. Doutor em Ciências em Gastroenterologia pela Universidade de São Paulo (USP). Cirurgião do Aparelho Digestivo e Endoscopista d

Gastroclínica Cascavel. Coordenador da Residência Médica em Cirurgia Geral do Hospital São Lucas.

Jacqueline Rizzolli. Endocrinologista do Centro de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande Sul (HSL-PUC-RS). Mestra em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Coordenadora Executiva da área clínica da Comissão das Especialidades Associadas da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (Coesas-SBCBM) de 2011 a 2014.

João Batista Marchesini. Mestre e Doutor em Clínica Cirúrgica pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Professor Emérito da UFPR. Membro Titular Fundador e Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM).

João Caetano Dallegrave Marchesini. Mestre em Clínica Cirúrgica pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). Diretor da Clínica Marchesini.

João Egídio Romão Junior. Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Especialista em Nefrologia. Chefe da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e da Clínica de Nefrologia do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

José Antonio Atta. Professor Colaborador do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador da Clínica Médica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp).

José Antonio Miguel Marcondes. Livre-Docente em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador do Ambulatório de Síndromes Hiperandrogênicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

José Barreto Campello Carvalheira. Professor-Associado da disciplina de Oncologia Clínica, do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

José Carlos Appolinario. Médico Psiquiatra do Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Gota-Iede/RJ) e do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Ipub-UFRJ).

José Carlos Pareja. Professor aposentado da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Professor Pesquisador de Cirurgia do Laboratório de investigação Metabólica e Diabetes (Limed) do Gastrocentro-Unicamp.

José Cipolla-Neto. Graduado em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP). Doutor em Ciências (Fisiologia Humana) pela USP. Pós-Doutorado pela Universidade de Cambridge, Inglaterra, NIH, EUA, e Universidade Louis Pasteur de Estrasburgo. Professor Titular da USP. Experiente na área de Fisiologia, com ênfase em Neurofisiologia, Neuroendocrinologia e Cronobiologia. Sua linha de trabalho é o Papel da Melatonina na Regulação do Metabolismo Energético.

Josefina Bressan. Nutricionista. Doutora em Fisiologia e Nutrição pela Universidade de Navarra Pamplona, Espanha. Professora Titular do Departamento de Nutrição e Saúde. Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Líder do Grupo de Estudos em Nutrição e Obesidade do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Pesquisadora de Produtividade nível 1 do CNPq.

Josefina Dourado Matielli. Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem). Endocrinologista do Centro de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). Membro da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso). Membro da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM).

Joseemberg Marins Campos. Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) Vice-Coordenador da Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS UFPE). Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia do CCS-UFPE.

Júlia N. Fandiño. Mestra e Doutora em Psiquiatria e Saúde Mental pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Ipub-UFRJ). Professora Adjunta de Psiquiatria da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio) Colaboradora do Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Gota-Iede/RJ).

Karina Tiemi Setani. Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Katia Coelho Ortega. Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Leila Maria Batista Araújo. Professora-Associada de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA) Doutora em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo (USP). Pós-Doutorado pelo New England Deaconess Hospital, MA, EUA.

Lia Belchior Mendes Bezerra. Residência Médica em Pneumologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP). Pneumologista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Membro da Associação Brasileira do Sono (ABS). Presidente da Comissão de Sono da Sociedade Cearense de Pneumologia e Cirurgia Torácica (SCPCT).

Lício A. Velloso. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM Unicamp). Membro da Academia Brasileira de Ciências (ABC). Membro da Sociedad Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (Sbem). Membro da American Endocrine Society, Washington, EUA.

Lilian Maria José Albano

Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP). Médica Geneticista da Unidade de Genética do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Louise Cominato. Endocrinologista pediátrica. Médica-Assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Mestra Doutoranda pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professora de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas de Santos (FCMS).

Luciana Bahia. Mestra em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj). Doutora em Biociências Nucleares pela Uerj.

Luciana Lopes de Souza. Médica Endocrinologista e Pesquisadora do Serviço de Metabologia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luis Capriglione (Iede/RJ). Médica Endocrinologista do Hospital Copa D'or (RJ). Mestrado em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem).

Luciana Mela Umeda. Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pós-Doutorado em andamento pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Pesquisadora do Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes (Limed).

Luciano Ricardo Giacaglia. Médico Titular da Equipe de Endocrinologia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) e do Hospital São José de São Paulo. Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico-Assistente da Liga de Síndrome Metabólica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Diretor do Departamento de Síndrome Metabólica da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso). *Residency Fellowship* no National Institutes of Health (NIH), Maryland, EUA.

Luis Eduardo Calliari. Professor-Assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Santa Casa de São Paulo. Coordenador do Departamento de Diabetes no Jovem, da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

Luiz Vicente Berti. Diretor do Centro de Cirurgia da Obesidade e Metabólica de São Paulo. Coordenador do Centro de Excelência em Cirurgia Bariátrica e Metabólica do Hospital São Luiz, São Paulo. Sócio Fundador da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). Membro do Executive Council da IFSO.

Marcelo Papelbaum. Mestre e Doutor em Psiquiatria pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Médico Pesquisador do Grupo de Obesidade e Transtorno Alimentares do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglioni (GotaIede/RJ) e do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Ipub-UFRJ).

Marcelo Roque de Oliveira. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM).

Márcia Costa dos Santos. Graduada em Medicina com formação em Endocrinologia pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP). Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem). Doutoranda na disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

Márcia Nery. Doutora em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe da Unidade de Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Márcia Silva Queiroz. Mestra em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutora em Ciências, disciplina de Endocrinologia e Metabologia, pela FMUSP. Médica-Assistente da Unidade de Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Marcos Antonio Tambascia. Professor de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp). Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Ex-presidente da Sociedad Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem), regional São Paulo.

Maria Aparecida Zanetti Passos. Nutricionista. Doutora do Centro de Atendimento e Apoio ao Adolescente (CAAA) do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Maria Beatriz Monteiro. Mestra do Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM-25) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Maria Edna de Melo. Médica-Assistente do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica e da Liga de Obesidade Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Doutora em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo (USP). Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem). Presidente eleita da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso) para o biênio 2017-2018.

Maria Elizabeth Rossi da Silva. Assistente Doutora do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Professora Colaboradora da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável pelo Laboratório de Investigação Médica LIM-18 da FMUSP.

Maria Lúcia Corrêa-Giannella. Professora-Associada da disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Maria Lúcia de Melo Silva Wanderley. Anestesiologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Instrutora do Centro de Ensino e Treinamento da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (CET-SBA) do Hospital das Clínicas da UFPE.

Maria Lúcia Livramento. Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Psicóloga dos Grupos de Diabetes e Obesidade do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Maria Silvia Ferrari Lavrador. Nutricionista pela Universidade Federal de Alfenas (Unifal-MG). Mestra em Ciências e Especialista em Nutrição Materno Infantil pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Especialista em Nutrição em Doenças Crônicas não transmissíveis pelo Instituto de Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein. Doutoranda em Ciências pelo Laboratório de Lípidos (LIM-10) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Maria Teresa Zanella. Professora Titular de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Chefe do Setor de Diabetes e Obesidade do Hospital do Rim e Hipertensão.

Mariana del Bosco Rodrigues. Graduada em Nutrição pelo Centro Universitário São Camilo. Especialista em Fisiologia do Exercício pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Mestra em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Colaboradora do Departamento de Nutrição da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso).

Mariana Farage. Endocrinologista colaboradora do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Iede/RJ). Mestra em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Mario Jose Abdalla Saad. Doutor em Clínica Médica. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp). Pesquisador 1A do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Experiente nas Áreas Clínica e de Pesquisa Fisiopatológica, em Mecanismos de Sinalização em Geral e, especificamente nos Mecanismos Moleculares de Resistência à Ação da Insulina na Obesidade e no Diabetes Tipo 2.

Marisa Passarelli. Bióloga do Laboratório de Lípides (LIM-10) do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Doutora em Fisiologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP). Pós-Doutorado na Unidade de Metabolismo e Endocrinologia do Departamento de Medicina da Universidade de Washington, Seattle, EUA.

Marise Lazaretti Castro. Professora Adjunta. Livre-Docente da disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Especialização pela Universidade de Heidelberg, Alemanha. Chefe do Setor de Doenças Osteometabólicas da EPM-Unifesp.

Mauro Fisberg. Médico. Professor-Associado do Centro de Atendimento e Apoio ao Adolescente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Diretor do Núcleo de Dificuldades Alimentares, Instituto Pensar, Fundação José Luiz Egydio Setúbal, Hospital Infantil Sabará.

Melissa Moreira Zanquette. Pós-doutoranda do Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM-25) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Michelle Patrocínio Rocha. Doutora em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Milena Monfort Pires. Graduada em Nutrição pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP) e em Esporte pela Escola de Educação Física e Esporte da USP (EEFE-USP). Mestra em Nutrição em Saúde Pública pelo FCP-USP e Doutoranda pelo mesmo programa.

Milessa da Silva Afonso. Mestra em Nutrição pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da Universidade de São Paulo (USP). Doutoranda em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Mônica Beyruti. Especialista em Nutrição em Cardiologia pela Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (Socesp). Especialista em Fisiologia do Exercício.

pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM Unifesp).

Mônica de Oliveira. Mestra em Medicina Interna pela Universidade de Pernambuco (UPE). Médica do Ambulatório de Endocrinologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (Imip). Endocrinologista do Instituto de Endocrinologia do Recife (IER).

Mônica Duchesne. Coordenadora do Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglioni (Gota-Iede/RJ) e da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Nelson Rassi. Médico Endocrinologista com especialização em Medicina Interna pela University of Miami-Florida USA e em Endocrinologia pela Duke University North Caroline USA. Doutor em Medicina pela Universidade Federal de Goiás (UFG Professor Internal Medicine Jackson Memorial Hospital University of Miami – Flórida EUA. Chefe da Divisão de Endocrinologia do Hospital Geral de Goiânia Albert Rassi.

Ney Cavalcanti. Ex-Professor Regente da disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCM/UPE) Coordenador de Pesquisas Clínicas do Instituto de Endocrinologia de Recife. Fellow em Endocrinologia e Diabetes pelo Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Oxford University, Reino Unido.

Nídia Celeste Horie. Médica especialista em Geriatria e Endocrinologia. Doutora em Ciências pela disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Colaboradora do Grupo de Obesidade Síndrome Metabólica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Membro da Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso) e da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG).

Nilza M. Scalissi. Professora-Assistente da disciplina de Endocrinologia da

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Diretora do Departamento de Medicina da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP).

Osmar Monte. Professor Titular da Faculdade de Ciências Médica da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Médico Adjunto de Clínica Médica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP).

Pai Ching Yu. Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP) Médica Pesquisadora da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Patrícia Cruz. Nutricionista Especialista em Nutrição Clínica e Pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Mestra em Nutrição em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FCP-USP). Nutricionista do Departamento de Nutrição da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso).

Patrícia de Oliveira Prada. Professora Livre-Docente (MS-5) do curso de Nutrição da Faculdade de Ciências Aplicadas da Universidade Estadual de Campinas (FCA-Unicamp). Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, do Esporte e Metabolismo (CNE) na FCA-Unicamp. Pesquisadora na área de Sinalização Intracelular de Hormônios como Insulina e Leptina no Controle da Ingestão Alimentar e do Gasto Energético, com foco em Obesidade e Diabetes *Mellitus* tipo 2.

Patricia Sampaio Gadelha. Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM). Residente de Endocrinologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Paulo M. Hoff. Professor Titular da disciplina de Oncologia Clínica, do Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor Geral do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Octávio Frias de Oliveira (Icesp).

Pedro Henrique S. Corrêa. Ex-Chefe da Unidade de Doenças Osteometabólicas do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Pedro Paulo de Paris Caravatto. Cirurgião do Centro de Obesidade e Diabetes do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

Pedro Rodrigues Genta. Médico-Assistente do Laboratório do Sono do Instituto do Coração (InCor), disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Priscila de Lima Sanches. Pesquisadora no Programa de Atendimento Multidisciplinar ao Adolescente Obeso, do Grupo de Estudos da Obesidade (GEO), do Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício (Cepe) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Mestranda em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição pela Unifesp. Especialista em Fisiologia do Exercício pela Unifesp. Especialista em Obesidade e Fisiologia do Exercício pela Unifesp. Graduada em Educação Física pelas Faculdades Integradas de Santo André (Fefisa).

Priscilla Rizental Coutinho. Médica Endocrinologista do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná (SEMPR).

Raul Manhães de Castro. Doutor em Ciências da Vida pela Université Pierre et Marie Curie (Universidade Paris VI), Paris, França. Professor-Associado do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Regina Matsunaga Martin. Médica-Assistente. Chefe da Unidade de Doenças Osteometabólicas da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Regina S. Moisés. Professora-Associada Livre-Docente da disciplina de Endocrinologia, Escola Paulista de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Renato Massaru Ito. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM).

Ricardo Cohen. Coordenador do Centro de Obesidade e Diabetes do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC). Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM).

Ricardo Magalhães Sartim. Residência Médica no Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital Sírio-Libanês.

Roberta Borges de Castro. Mestra pela Unidade de Endocrinologia Pediátrica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP).

Roberta de Lucena Ferretti. Nutricionista. Doutoranda do Curso de Pós-Graduação em Especialidades Pediátricas do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Rodrigo O. Moreira. Endocrinologista colaborador do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Iede/RJ). Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Presidente da Comissão de Valorização das Novas Lideranças da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem) no biênio 2009-2010.

Rodrigo Ramos Catharino. Mestre e Doutor pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Pós-Doutorando na Florida State University, EUA, e no Institut de Química da Unicamp. Professor-Doutor do Curso de Farmácia, matérias de Bromatologia e Controle de Qualidade II, da Faculdade de Ciências Farmacêutica (FCF) da Unicamp. Coordenador do Laboratório INNOVARE de Biomarcadores, com experiência em área translacional, principalmente em: biomarcadores, desenvolvimento de métodos analíticos, espectrometria de massas, cromatografia, metabolômica e novos omics.

Rosa Ferreira dos Santos. Coordenadora da Liga de Síndrome Metabólica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Assistente-Doutor d

Laboratório de Carboidratos, LIM-18, disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP).

Rosa Hasan. Neurologista-Assistente do Laboratório de Sono do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP). Coordenadora do Ambulatório de Sono (Asono) do IPq-HC-FMUSP.

Ruy Lyra. Professor Adjunto de Endocrinologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) Pós-Graduado pelo Oxford Diabetes and Endocrinology Centre, Oxford, Reino Unido.

Sandra Lopes de Souza. Doutora em Ciências Morfológicas pela Universidade de São Paulo (USP). Professora Adjunta do Departamento de Anatomia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Sandra M. Ferreira Villares. Professora Colaboradora da disciplina de endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica-Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Sandra Roberta G. Ferreira Vivolo. Endocrinologista. Professora Titular do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Coordenadora do Departamento de Epidemiologia da Sociedad Brasileira de Diabetes (SBD).

Sergio Setsuo Maeda. Professor Instrutor da Faculdade de Ciência Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Mestre em Endocrinologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Silvana Chedid. Ginecologista especialista em Reprodução Humana pela Université Libre de Bruxelles, Bruxelas, Bélgica. Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretora da Sociedad

Brasileira de Reprodução Humana (SBRH). Diretora da Clínica Chedid Grieco de Medicina Reprodutiva.

Silvia Freitas. Psiquiatra do Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares do Instituto de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Gota-Iede/RJ) e do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Ipub-UFRJ).

Stella Tavares. Médica Neurofisiologista Clínica. Médica do Laboratório de Sono do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP) e do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

Tarissa Z. Petry. Endocrinologista do Centro de Obesidade e Diabetes do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

Tatiana de Carvalho Andreuci Torres Leal. Cardiologista-Assistente da Unidade Clínica de Emergência do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Tatiana de Oliveira Rassi. Especialista em Pediatria e Endocrinologia Pediátrica pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Fellow em Pediatric Endocrinology pela University of Miami Miller School of Medicine, EUA. Mestranda pelo Programa de Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG. Professora Substituta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

Tatiane Melina Guerreiro. Farmacêutica e Mestra em Ciências pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Atua principalmente nas áreas de Química Orgânica e Analítica, com ênfase em Análise de Alimentos por Espectrometria de Massas.

Tatiane Vilaça. Graduada em Medicina com formação em Endocrinologia. Pós-Graduada em Endocrinologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Thiago Dieb Ristum Vieira. Doutor em Radiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico-Assistente do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Médico Radiologista do Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital Sírio-Libanês.

Thiago Fraga Napoli. Pós-Graduando em Endocrinologia pela Santa Casa da Misericórdia de São Paulo. Médico-Assistente do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE).

Thomas Szego. Doutor em Cirurgia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Membro Titular e Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM).

Vinicius Nahime Brito. Assistente-Doutor da disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Pesquisador do Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM-42.

Wagner Silva Dantas. Graduado em Educação Física. Aperfeiçoamento em Clinical Exercise Physiology pela Bond University (Austrália). Mestrando em Educação Física pela Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (EEFE-USP).

Walmir Coutinho. Diretor de Ensino e Pesquisa do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Iede/RJ). Professor Titular de Endocrinologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio). Presidente da Federação Mundial de Obesidade.

Zuleika Salles Cozzi Halpern. Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem).

Agradecimentos

Aos meus pais, Elza e Peppino, pela formação, amor e cuidado.

À minha amada esposa, Maria Edna, minha vida, pelo amor, atenção e companheirismo, pela doação, pelo espírito generoso, compreensivo, e pelo zelo constante. Sua beleza, inteligência, bondade, encanto natural e inabalável lealdade me fazem valorizar cada instante de nossa vida juntos.

Aos meus amados filhos Bruno, Fabio e Patricia. Sou muito feliz por vê-los crescer no ambiente acadêmico e profissional; que as complexidades e ambivalências da vida sejam afáveis e efêmeras para vocês.

À minha amada filha Leticia. Que você conserve essa doce meninice nos olhos mesmo quando atingir a idade adulta.

À minha amada filha Maria, minha pequena grande dádiva divina, que diariamente me encanta com sua doçura singela, meiguice, inocência e carinho. “Te aperto porque te amo!”

Ao meu sempre professor Alfredo Halpern, pela amizade inspiradora e generosidade nos infindáveis ensinamentos com base em evidências e experiências nesses 25 anos em que compartilhamos nossa vida acadêmica e pessoal.

Aos pacientes obesos que padecem pela ignorância e por preconceitos de leigos e médicos que precisam reformular seus julgamentos e passar a ver a obesidade como doença e, portanto, digna de tratamento como as demais enfermidades da Medicina.

Marcio C. Mancini

Este livro é uma verdadeira ferramenta para a compreensão da obesidade e dos pacientes obesos. É com muita alegria que o dedico a meus professores, alunos e, em especial, meus filhos, Lucas e Pedro Geloneze, que muito me ensinam com suas perguntas certas sobre tudo e a toda hora. A vida é uma contínua reflexão sobre o que ainda não compreendemos.

Bruno Geloneze

A Renata, João Gabriel e Felipe, por serem a razão da minha vida.

Aos meus pais, Eduardo e Anete, pelo carinho, caráter e paixão pelo Magistério.

João Eduardo N. Salles

Primeiramente a Deus, por me dar mais do que mereço.

À minha esposa, Lúcia Helena, por me acompanhar e apoiar nessa jornada.

Aos meus filhos, Natália, Débora e Lucas, pela paciência nos momentos de minha ausência.

Josivan Gomes de Lima

Aos meus filhos, Fabio e Caio, fonte de inspiração e dedicação.

Aos meus pais, pela orientação, caráter e seriedade.

À Dra. Marly, por seu companheirismo e estímulo.

Ao Dr. Marcio, pela parceria e eterna amizade.

Mario K. Carra

Prefácio

Considero-me – e acredito que sou considerado – o decano no Brasil no que diz respeito ao estudo e à difusão científica da obesidade como doença séria, complexa, multifatorial e com grande repercussão para a saúde e para a qualidade de vida.

Os últimos 30 anos testemunharam uma verdadeira reviravolta em relação à obesidade em todos os seus aspectos – desde o entendimento cada vez maior a respeito da Biologia Molecular até a prova incessante de novos medicamentos ou procedimentos cirúrgicos para tratá-la.

Cada vez mais cresce também o número de encontros, cursos, simpósios, congressos e demais eventos realizados para se discutir cientificamente a obesidade – e o mesmo ocorre com publicações especialmente dirigidas ao assunto.

Fico muito satisfeito com o lançamento da 2^a edição de *Tratado de Obesidade*, cujos colaboradores, encabeçados por Marcio C. Mancini, reúnem as qualidades necessárias para a elaboração de uma obra desta magnitude.

No entanto, muitas vezes surge a pergunta: “É realmente importante a publicação de tratados como este nos dias de hoje, quando, pela Internet, é possível se estabelecer com facilidade e rapidez a comunicação científica?”. De minha parte, acho que sim. Um tratado representa a condensação em um volume – ou mais – de tudo o que diz respeito ao tema, expondo de maneira ampla e profunda o que se sabe sobre o assunto.

É justamente essa riqueza de conteúdo que verificamos na 2^a edição de *Tratado de Obesidade*. Com quase 100 capítulos divididos em oito partes, o livro, muito abrangente e escrito pela nata de profissionais ligados ao tema, destaca praticamente todas as questões pertinentes à obesidade. Trata-se, portanto, de um importante lançamento para todos os que desejam manter-se atualizados no assunto.

Alfredo Halpern

Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Sumário

Parte 1 Introdução

- Capítulo 1 Considerações Históricas sobre Obesidade**
- Capítulo 2 Definições Antropométricas da Obesidade**
- Capítulo 3 Avaliação da Composição Corporal**
- Capítulo 4 Epidemiologia da Obesidade em Adultos no Brasil e no Mundo**
- Capítulo 5 Custo Econômico da Obesidade no Brasil e no Mundo**
- Capítulo 6 Prevenção da Obesidade | Factível ou Utopia?**

Parte 2 Fisiopatologia e Laboratório

- Capítulo 7 Fisiopatologia da Obesidade e da Ciclicidade do Peso**
- Capítulo 8 Regulação Central do Balanço Energético**
- Capítulo 9 Regulação Periférica do Balanço Energético**
- Capítulo 10 Determinantes Endócrinos da Obesidade**
- Capítulo 11 Genética Molecular da Obesidade**
- Capítulo 12 Importância da Nutrição Perinatal no Desenvolvimento da Obesidade e da Síndrome Metabólica**
- Capítulo 13 Aspectos Epidemiológicos da Obesidade e da Síndrome Metabólica | Ênfase no Papel de Fatores Dietéticos**
- Capítulo 14 Tecido Adiposo Ectópico como Fator de Risco para Resistência Insulínica**
- Capítulo 15 Obesidade e Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal**
- Capítulo 16 Fisiologia e Morfologia do Tecido Adiposo Humano**
- Capítulo 17 Atividade do Sistema Nervoso Simpático na Obesidade**

Capítulo 18 Hormônios Tireoidianos e Obesidade

Capítulo 19 Investigação Laboratorial na Resistência à Insulina

Parte 3 Avaliação Clínica

Capítulo 20 Avaliação da Ingestão e do Comportamento Alimentar

Capítulo 21 Avaliação do Gasto Energético e da Oxidação de Substratos Energéticos

Capítulo 22 Topografia do Tecido Adiposo | Da Lipodistrofia à Obesidade

Capítulo 23 Avaliação do Paciente com Obesidade e Síndrome Metabólica

Capítulo 24 Diagnóstico de Síndrome Metabólica no Adulto

Capítulo 25 Aterosclerose e Síndrome Metabólica

Capítulo 26 Avaliação da Obesidade na Infância e na Adolescência

Capítulo 27 Síndromes Genéticas Associadas à Obesidade

Capítulo 28 Síndromes Genéticas Causadoras de Resistência à Insulina

Capítulo 29 Síndrome Metabólica na Infância e na Adolescência

Capítulo 30 Avaliação da Obesidade no Idoso

Parte 4 Efeitos da Obesidade em Órgãos e Sistemas

Capítulo 31 Obesidade e Doenças Associadas

Capítulo 32 Obesidade e Metabolismo de Carboidratos | A Diabetes

Capítulo 33 Obesidade e Metabolismo de Lipídios

Capítulo 34 Obesidade e Hipertensão Arterial Sistêmica

Capítulo 35 Obesidade e Doença Cardiovascular Tromboembólica

Capítulo 36 Função Endotelial e Estresse Oxidativo na Obesidade e na Síndrome Metabólica

Capítulo 37 Efeitos da Obesidade no Pulmão | Asma, Apneia do Sono e

Hipoventilação

- Capítulo 38** **Obesidade e sua Relação com Refluxo Gastresofágico e Colelitíase**
- Capítulo 39** **Esteato-hepatite Não Alcoólica e Síndrome Metabólica**
- Capítulo 40** **Obesidade, Doenças Osteometabólicas, Gota e Osteoartros**
- Capítulo 41** **Obesidade e Doença Renal Crônica**
- Capítulo 42** **Obesidade e Câncer**
- Capítulo 43** **Síndrome dos Ovários Policísticos e Obesidade**
- Capítulo 44** **Adiposidade e Puberdade**
- Capítulo 45** **Obesidade e Gestação**
- Capítulo 46** **Obesidade e Disfunção Sexual**
- Capítulo 47** **Obesidade e Infertilidade**
- Capítulo 48** **Transtornos Alimentares Relacionados com o Ciclo Sono-vigília**
- Capítulo 49** **Transtornos Alimentares e Obesidade**
- Capítulo 50** **Depressão e Obesidade**
- Capítulo 51** **Função Psicossocial da Obesidade**

Parte 5 Tratamento não Farmacológico da Obesidade e de suas Comorbidades

- Capítulo 52** **A Evolução da Alimentação Humana**
- Capítulo 53** **Redução da Densidade Energética no Tratamento da Obesidade no Adulto**
- Capítulo 54** **Dieta de Muito Baixas Calorias**
- Capítulo 55** **Terapia Nutricional no Obeso com Diabetes, Hipertensão e Dislipidemia**
- Capítulo 56** **Abordagem Dietoterápica da Obesidade na Infância e na**

Adolescência

- Capítulo 57** As “Dietas da Moda” | Do Mito à Evidência
- Capítulo 58** Orientação Nutricional no Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica
- Capítulo 59** Importância de Medidas Cognitivo-comportamentais no Tratamento da Obesidade
- Capítulo 60** Exercício Físico no Tratamento da Obesidade | Como Prescrever?
- Capítulo 61** Adoçantes | Verdades e Mitos

Parte 6 Tratamento Farmacológico da Obesidade e de suas Comorbidades

- Capítulo 62** Farmacoterapia da Obesidade | Princípios Gerais do Tratamento
- Capítulo 63** Medicamentos Catecolaminérgicos
- Capítulo 64** Sibutramina
- Capítulo 65** Orlistate no Tratamento da Obesidade
- Capítulo 66** Liraglutida na Obesidade e Outros Efeitos Não Glicêmicos
- Capítulo 67** Antidepressivos e Anticonvulsivantes no Tratamento de Transtornos Alimentares e Obesidade
- Capítulo 68** Associações de Medicamentos no Tratamento da Obesidade
- Capítulo 69** Tratamento Farmacológico da Obesidade na Infância e na Adolescência
- Capítulo 70** Prevenção de Diabetes Mellitus Tipo 2 por Mudança de Estilo de Vida e Farmacoterapia
- Capítulo 71** Tratamento Farmacológico da Obesidade no Paciente com Diabetes
- Capítulo 72** Tratamento Farmacológico do Diabetes Mellitus Tipo 2 na

Obesidade

Parte 7 Tratamento Cirúrgico da Obesidade

Capítulo 73 Histórico do Tratamento Cirúrgico da Obesidade

Capítulo 74 Princípios Básicos do Tratamento

Seção A Indicações e Objetivos

Seção B Banda Gástrica

Seção C Gastrectomia Vertical Laparoscópica

Seção D Derivação Gastrojejunal em Y-de-Roux com e sem Anel

Seção E Derivações Biliopancreáticas

Capítulo 75 Mecanismos de Ação das Cirurgias Bariátricas

Capítulo 76 Urgências em Cirurgia Bariátrica

Capítulo 77 Limites para Exames Radiológicos no Paciente Obeso Mórbido

Capítulo 78 Avaliação Pré-operatória Cardiorrespiratória de Pacientes Obesos

Capítulo 79 Avaliação do Paciente com Doença Arterial Coronariana antes da Cirurgia Bariátrica

Capítulo 80 Autoimagem e Autoestima do Obeso Mórbido

Capítulo 81 Avaliação Psiquiátrica do Paciente Obeso

Capítulo 82 Cuidados Nutricionais Pré e Pós-cirurgia

Capítulo 83 Prevenção e Tratamento de Deficiências de Vitamina B1, Vitamina B12 e Ácido Fólico no Paciente Bariátrico

Capítulo 84 Prevenção da Deficiência de Vitamina D e Cálcio e Perda Óssea após Cirurgia Bariátrica

Capítulo 85 Prevenção e Tratamento de Deficiência de Ferro e Anemia no Paciente Bariátrico

Capítulo 86 Risco Cirúrgico e Anestésico no Obeso Mórbido

- Capítulo 87 Cirurgia Bariátrica em Extremos de Idade**
- Capítulo 88 Estado Atual da Cirurgia Metabólica**
- Capítulo 89 Tratamento Endoscópico da Obesidade**
- Capítulo 90 Tratamento Endoscópico das Complicações da Cirurgia da Obesidade**

Parte 8 Tópicos Atuais e Perspectivas

- Capítulo 91 Nutrigenômica na Obesidade**
- Capítulo 92 Papel da Metabolômica na Obesidade e Doenças Associadas**
- Capítulo 93 Xenobióticos na Gênese da Obesidade**
- Capítulo 94 Ritmos Circadianos e Obesidade**
- Capítulo 95 Flora Intestinal e Obesidade**
- Capítulo 96 Perspectivas do Tratamento Farmacológico da Obesidade**
- Capítulo 97 Relevância da Melatonina na Regulação do Metabolismo Energético e do Peso Corpóreo**
- Capítulo 98 Aspectos Jurídicos da Obesidade**



Introdução

PARTE 1

- Capítulo 1 | Considerações Históricas sobre Obesidade**
- Capítulo 2 | Definições Antropométricas da Obesidade**
- Capítulo 3 | Avaliação da Composição Corporal**
- Capítulo 4 | Epidemiologia da Obesidade em Adultos no Brasil e no Mundo**
- Capítulo 5 | Custo Econômico da Obesidade no Brasil e no Mundo**
- Capítulo 6 | Prevenção da Obesidade | Factível ou Utopia?**

Considerações Históricas sobre Obesidade

Giuseppe Repetto

O coordenador deste Tratado me convidou gentilmente para escrever um capítulo eminentemente cirúrgico. Houve alguns contratemplos na evolução desta ideia, até mesmo porque não sou cirurgião, mas apenas um velho clínico que labuta na área da obesidade há quase 50 anos. Nos últimos dias, depois de uma troca de *e-mails*, visto que o tempo urgia, chegamos a um consenso: com a minha longa experiência em obesidade, quem sabe eu poderia escrever algo que seria útil aos leitores, como o histórico capítulo de introdução deste livro? Então, lá vai! Espero que meu depoimento sirva para algum ensinamento tanto da especialidade como da vida. Iniciei-me na Endocrinologia em 1962, quando cursava o terceiro ano da Faculdade de Medicina na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, na cátedra de Semiologia Médica. O meu instrutor à beira do leito era o Dr. Mario Rigatto, jovem médico recém-chegado de um período de internato de 3 anos em uma instituição chamada Cornell, o que a mim, jovem estudante de 20 anos, soava com grandiloquência.

Doutor Rigatto foi uma das personalidades médicas que mais me impressionou durante o curso e na minha vida profissional. Em pouco tempo, passou a ser um expoente da medicina sul-riograndense e brasileira na área de Pneumologia, principalmente, no combate ao fumo. Passou boa parte da sua vida acadêmica pesquisando e realizando conferências em todo o Brasil e em outros países, posicionando-se contra esse vício tão difundido na nossa sociedade.

Embora jovem, Dr. Rigatto já demonstrava grande sabedoria, era gentil e afável com os estudantes e se expressava muitíssimo bem. Lembro, em uma ocasião, que nosso grupo visitou o leito de um homem jovem, muito emagrecido, que tinha todas as

características da doença de Graves, e nosso instrutor, com a sabedoria e elegância que o caracterizava, nos ensinou que o diagnóstico poderia ser tão fácil como identificar a obesidade. Por que obesidade? Porque bastava olhar para o paciente e as características clínicas saltavam aos olhos! Foi então que descobri que gordura e magreza eram manifestações clínicas de doenças.

A objetividade da descrição clínica do caso me encantou e nosso mestre comentou que a Endocrinologia, uma das mais recentes especialidades da Medicina Interna da época, caracterizava-se por quadros clínicos tão floridos que saltavam aos olhos do semiologista experiente, como: acromegalia, doença de Cushing, nanismo hipofisário, hipotireoidismo, doença de Addison, magreza, obesidade e muitas outras. Na ocasião, referiu que o melhor tratado médico no gênero era um livro intitulado *Williams Textbook of Endocrinology*, que, em 1962 (ano que estes fatos aconteceram), estava em sua 2^a edição. Dois anos depois, consegui adquirir a obra, que tenho até hoje como uma relíquia, e nela verifiquei um capítulo específico sobre os distúrbios do peso que incluía a obesidade.

Fiquei fascinado pela Endocrinologia, especialidade que podia explicar a aparência de tantos tipos estranhos que observava pela rua, os quais, até então, eu julgava aberrações de pessoas normais. Principalmente no que dizia respeito aos magros e aos gordos, pois eu já vira muitos e ainda não conseguia entender por que alguns eram magros, outros normais, e muitos outros, gordos, visto que, aparentemente, comiam de maneira semelhante.

Nesse mesmo dia, no qual tive o primeiro contato com a especialidade que iria abraçar, na Enfermaria 29 da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, meu espírito de “rato de biblioteca” me levou a uma livraria médica na rua que ficava em frente ao hospital: a Livraria Editora Argentina El Ateneo. Ali descobri e manuseei pela primeira vez um livro sobre glândulas endócrinas, editado em 1959 por um autor argentino chamado Pasqualini. A obra, embora mal editada, era rica em fotografias de indivíduos estranhos com nomes de doenças ainda mais estranhas! Quando cheguei ao capítulo “Obesidade”, vi que havia diversos tipos dessa condição: estrias, barba, pênis pequeno, seis dedos nas mãos ou nos pés, quadris enormes e deformados e troncos normais, barrigas enormes e membros normais etc. Enfim, a obesidade podia se apresentar de várias maneiras e, com um pouco de habilidade na observação, seu

diagnóstico diferencial podia ser feito com facilidade. No entanto, o tipo mais comum de obesidade, aquele com menos estigmas clínicos, era classificado como obesidade simples. Sua causa mais comum era atribuída a uma hipofunção da glândula tireoide, a qual funcionaria menos do que deveria, queimando menos calorias, levando a acúmulo do tecido adiposo, o que caracterizaria uma forma metabólica do hipotireoidismo. O fato não deixava de ter a sua lógica: se a hiperfunção da glândula, o hipertireoidismo, levava ao emagrecimento, o contrário, o hipotireoidismo, levaria ao ganho de peso! Para corroborar mais ainda essa ideia, o único exame subsidiário que tínhamos naquela época (década de 1960) para diagnosticar a hiper ou hipofunção da tireoide era o teste do “metabolismo basal”. Para tanto, era usado um aparelho que se assemelhava a um espirômetro. Depois de ficar 12 h em jejum, o paciente acordava pela manhã e ia ao consultório ou laboratório onde ficava deitado em repouso por pelo menos 1 h antes de iniciar o exame. Era ligado ao aparelho que lhe fornecia oxigênio por meio de uma máscara e um tubo, e expirava, sempre dentro do aparelho, gás carbônico, o qual era retido por cal sodada que impedia o retorno do gás ao sistema. Após 15 min desse procedimento, era obtido um gráfico capaz de medir a quantidade de oxigênio consumida pelo paciente nesse período. Por meio de um cálculo que usava peso, altura, temperatura e consumo de oxigênio pelo paciente, era obtido um valor que, comparado com padrões normais (tabelas de Dubois), possibilitava que avaliassemos se o examinado consumia uma quantidade igual, maior ou menor desses padrões. Com base nesse resultado, fazíamos o diagnóstico de hipo, normo ou hiperfuncionamento da glândula tireoide.

No entanto, os fatores de erro que comprometiam esse resultado eram tantos que somente os casos evidentes de doença forneciam valores extremos que ajudavam no diagnóstico e, principalmente, na evolução do tratamento dos distúrbios tireoidianos. Infelizmente os gordos, na maioria dos casos, apresentavam valores inexplicavelmente abaixo do normal, o que era suficiente para rotulá-los com hipotireóideos (embora a grande maioria não fosse portadora da enfermidade). Por esse motivo, ficou definido que um dos principais fatores da obesidade simples era o mau funcionamento da glândula tireoide e que o seu tratamento adequado seria o uso dos hormônios da tireoide em altas doses.

Então, há mais de 50 anos, quando foram inventados o método e o aparelho para medir o “metabolismo basal”, a obesidade passou a pertencer definitivamente à

Endocrinologia, e a glândula responsabilizada foi a tireoide. Desde então, toneladas de hormônios tireoidianos foram consumidos na vã expectativa de solucionar esse problema.

Meio século se passou e, apesar de todos os progressos da ciência, da mídia, da internet etc., continuamos a atender pacientes no consultório que nos procuram por suspeitar que a sua gordura excessiva deva-se a um distúrbio da tireoide.

Além disso, continuamos a detectar, espalhadas pelo intrincado mercado da obesidade, diversas fórmulas “emagrecedoras” que contêm generosas quantidades de hormônios da tireoide! E inúmeros “médicos gordologistas” que receitam esses hormônios para emagrecer!

Nunca vi uma mentira tão bem contada resistir impávida a tudo que é científico e a todos os médicos competentes que tentam desmistificá-la! Descrevo essa experiência que vivo há 50 anos sempre na expectativa de que mais um tratado sério sobre obesidade venha a corroborá-la.

Será desta vez?

Bibliografia recomendada

- Melmed S, Polonsky KS, Reed PL, Kronenberg HM *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1962.
Pasqualini R. *Tratado en Endocrinología Clínica*. Argentina: El Ateneo, 1959.

Definições Antropométricas da Obesidade

Luciana Lopes de Souza, Erika Paniago Guedes e Alexander Koglin Benchimol

Introdução

A obesidade é uma grande epidemia mundial, representando um ônus para a sociedade e para o sistema público de saúde por associar-se a importante morbimortalidade. Em 2005, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que aproximadamente 1,6 bilhões de adultos, globalmente distribuídos, apresentavam sobrepeso e, pelo menos, 400 milhões eram obesos. A expectativa mundial para 2015 é alarmante, com 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e mais de 700 milhões com obesidade. No Brasil, a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, realizada em parceria entre o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e o Ministério da Saúde, verificou que 50% dos homens e 48% das mulheres se encontravam com excesso de peso, sendo que 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres apresentavam obesidade. O excesso de peso em homens adultos saltou de 18,5% para 50,1% e ultrapassou, em 2008-2009, o das mulheres, que foi de 28,7% para 48%.

A obesidade tem sido definida como doença crônica associada ao excesso de gordura corporal (acúmulo de tecido adiposo localizado ou generalizado), com etiologia complexa e multifatorial, resultando da interação de estilo de vida, genes e fatores emocionais. A definição de obesidade mais utilizada é baseada no índice de massa corporal (IMC), que retrata o grau de corpulência, porém sem definir exatamente o conteúdo corporal de gordura ou de massa magra. Mais importante, o IMC não caracteriza o importante aspecto da epidemiologia metabólica e cardiovascular moderna: a distribuição da adiposidade corporal. A adiposidade localizada na região central do corpo, mais especificamente a abdominal, está associada a um maior risco

cardiometabólico (RCM), enquanto a adiposidade periférica (membros inferiores) parece ter um papel protetor. Dessa maneira, é de extrema importância a avaliação rigorosa da anamnese e das medidas antropométricas, como a altura, peso, IMC, além das circunferências de cintura (CC) e de quadril (CQ).

Índice de massa corporal

O IMC, também conhecido por índice de Quetelet, foi desenvolvido por Lambert Quetelet no fim do século 19, tornando-se um preditor internacional de obesidade adotado pela OMS. Apresenta um cálculo simples e rápido, como mostrado a seguir. A medida do IMC tem como objetivo avaliar se a pessoa está no peso ideal e identificar a associação entre IMC e doença crônica ou mortalidade. A classificação adaptada pela OMS baseia-se em padrões internacionais desenvolvidos para pessoas adultas descendentes de europeus, com os mesmos pontos de corte aplicados para homens e mulheres (Tabela 2.1).

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura}^2 (\text{m})}$$

Apesar de o conceito de obesidade ser baseado no acúmulo de tecido adiposo no organismo, o sistema de classificação mundialmente aceito e proposto pela OMS não utiliza a quantidade ou a distribuição de gordura corporal como critério básico. Um IMC elevado pode ser razoavelmente assumido como um excesso de massa gorda, sendo um índice de obesidade aceitável, embora não forneça informações sobre a composição corporal ou sua distribuição.

Para o tratamento de pacientes obesos, é recomendada a realização de atividade física, a qual promove aumento de músculo esquelético e de massa magra corporal e redução significativa de massa gordurosa, incluindo a abdominal, o que pode não impactar significativamente em redução do IMC, superestimando-o. Já em pacientes idosos, que tendem a apresentar sarcopenia, o IMC pode ser subvalorizado.

Também é importante considerar que a gordura visceral é um fator de risco potencial para a doença cardiovascular, independentemente da gordura corporal total, e que indivíduos com o mesmo IMC podem ter diferentes níveis de massa gordurosa

visceral. Além disso, a distribuição de gordura abdominal é claramente influenciada pelo sexo: para determinado acúmulo de gordura corporal, o homem tem, em média, o dobro da quantidade de gordura abdominal em relação à mulher na pré-menopausa. Outra limitação do IMC é que também existem variações na forma corporal e na estrutura esquelética entre as diferentes etnias, as quais podem influenciar sua avaliação; assim, para um mesmo IMC, o percentual de gordura corporal é maior em indivíduos asiáticos que em caucasianos.

Tabela 2.1 Classificação do peso corporal pelo IMC de acordo com a OMS.

Classificação	IMC (kg/m^2)	Risco de complicações
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Faixa normal	18,5–24,9	Médio
Sobrepeso	25–29,9	Levemente aumentado
Obesidade grau 1	30–34,9	Moderado
Obesidade grau 2	35–39,9	Grave
Obesidade grau 3	≥ 40	Muito grave

IMC: índice de massa corporal; OMS: Organização Mundial da Saúde.

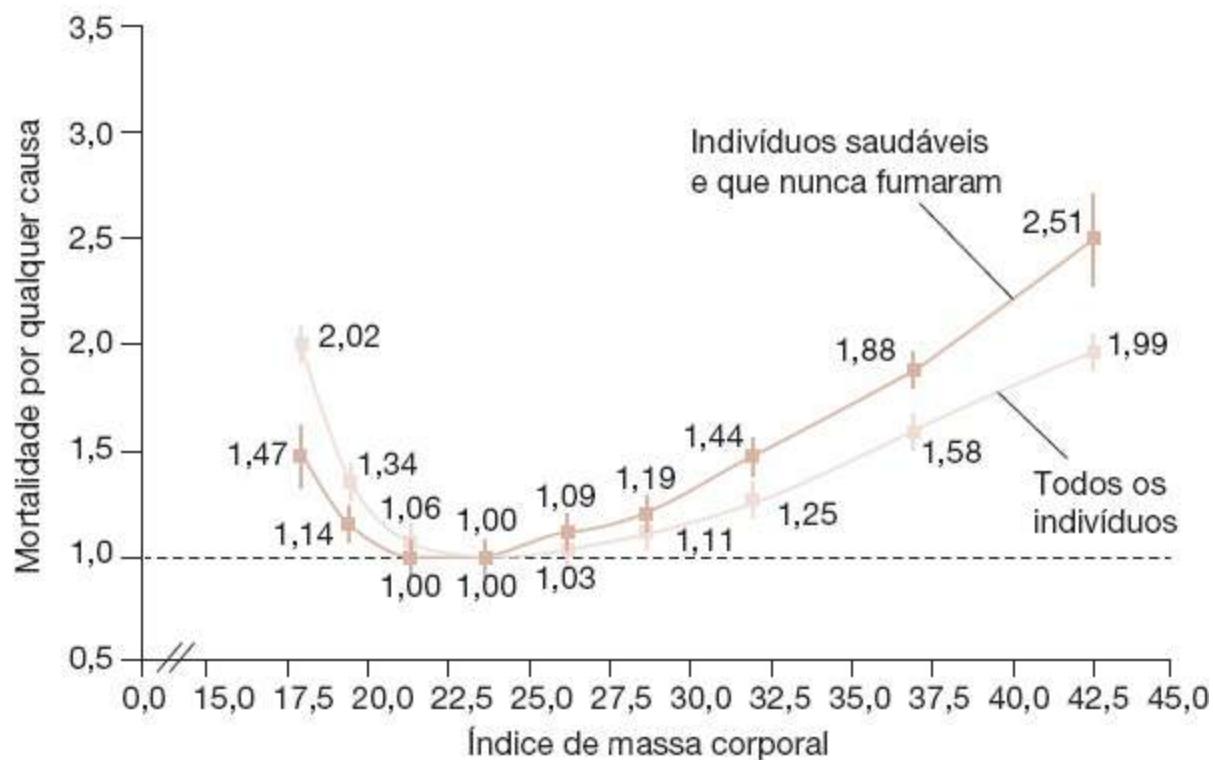
Fonte: Adaptada de WHO, 1997.

Existem evidências consistentes de que o excesso de peso está associado à elevação do risco de morte. Entretanto, a maioria dos estudos que investigou o efeito da adiposidade na taxa de mortalidade utilizou como base o IMC ou outras medidas de peso relativo, em oposição às medidas mais diretas da gordura corporal. Uma curva em J ou em U é comumente observada na relação entre IMC e mortalidade, mostrando aumento de mortalidade tanto nas faixas mais baixas como nas mais altas de IMC, mas que poderia ser consequência de fatores como doença preexistente e tabagismo. Na Figura 2.1, está demonstrada a relação entre IMC e mortalidade por qualquer causa em uma população de mais de 1 milhão de indivíduos de 19 a 84 anos de idade. Discute-se ainda que a curva em U representaria duas outras: uma seria o resultado da massa gorda e outra da massa livre de gordura; a mortalidade ocorreria pelo excesso de massa gorda e pela redução de massa magra.

A verificação do IMC em diferentes momentos da vida adulta parece ser necessária

para uma análise rigorosa da relação entre risco de mortalidade e este índice. No estudo de Greenberg (2001), a determinação da média do IMC durante a vida adulta demonstrou ser um preditor de mortalidade mais confiável que sua determinação em um momento apenas. Sua medida em uma única análise não possibilita a efetiva remoção de fatores que influenciam a mortalidade mais tarde na vida, sobretudo se diferentes faixas etárias estão misturadas no basal, como doenças crônicas e fatores associados a baixo nível de saúde, como a sarcopenia e a diminuição da massa mineral óssea.

A. Mulheres



B. Homens

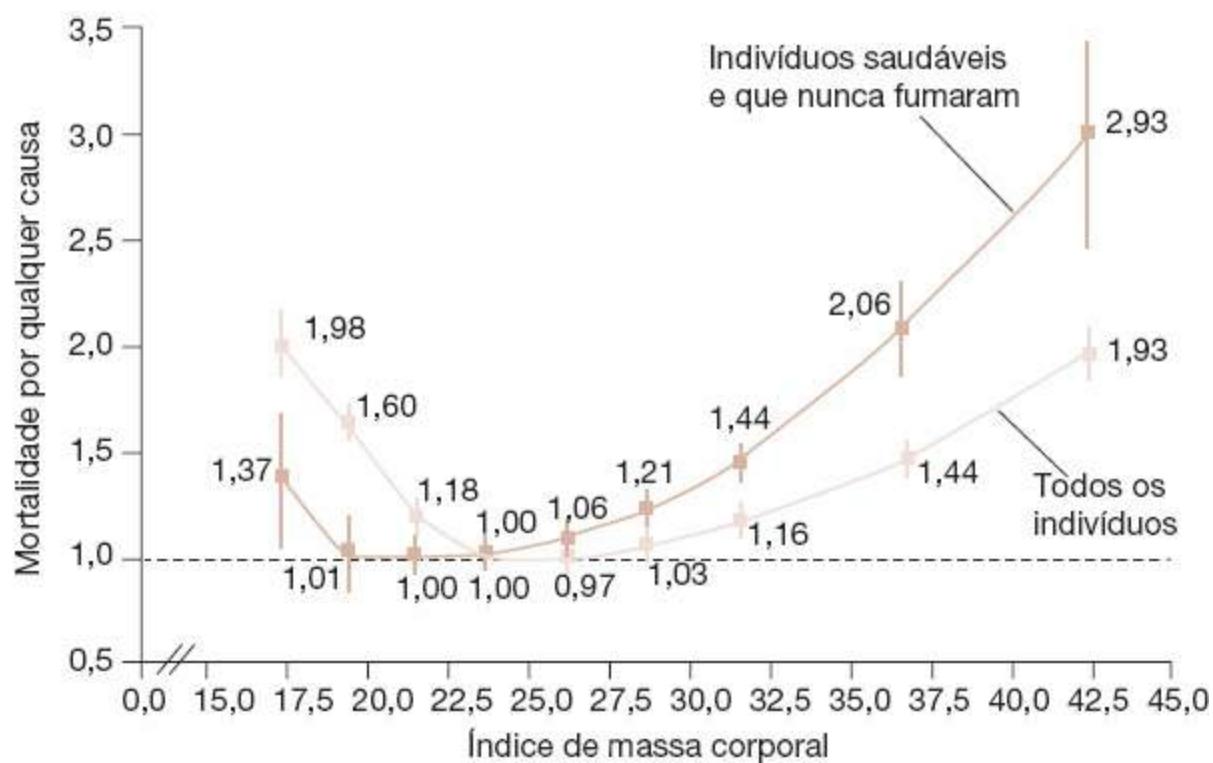


Figura 2.1 Curva de mortalidade × IMC em mulheres (A) e em homens (B). IMC índice de massa corporal.

Fonte: adaptada de Gonzalez AB *et al.*, 2010.

Uma medida ideal da obesidade seria um índice que refletisse o grau de adiposidade e sua distribuição, bem como sua associação com riscos para a saúde, de uma forma unificada, considerando sexo, idade e grupos étnicos; porém, este índice não existe. A combinação de IMC com medidas da distribuição de gordura pode ajudar a resolver alguns problemas do seu uso.

Medidas antropométricas relacionadas com a distribuição de gordura

As circunferências abdominal (CA) ou da cintura (CC) recomendadas pela OMS usadas mundialmente devem ser medidas com o paciente em posição ortostática, ereto, sem roupas e sapatos, no ponto médio da distância entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca, visto do aspecto anterior. Alguns autores sugerem que a CC seja medida ao nível do umbigo, mas muitos obesos apresentam o umbigo projetado para baixo, distorcendo-a. Esta medida reflete melhor o conteúdo de gordura visceral que a relação circunferência cintura-quadril (RCQ).

Diferentes pontos de corte para a CC já foram propostos. Os mais usados são os do NCEP-ATPIII (National Centers for Environmental Prediction – Adult Treatment Panel III), que definem maior risco de desenvolvimento de alterações metabólicas se a cintura for maior do que 102 cm no homem e maior ou igual a 88 cm na mulher; e o critério da IDF (International Diabetes Federation), estabelecido em 2005. Os pontos de corte da cintura da IDF dependem da etnia do indivíduo (Tabela 2.2).

A medida do quadril é tomada no maior diâmetro da região glútea, passando sobre os trocanteres maiores do fêmur. A CQ tem maior utilidade quando avaliada na RCQ. Ainda não existe um ponto de corte universal para a RCQ, mas a OMS, o NCEP e a IDF consideram a RCQ um dos critérios para caracterizar a síndrome metabólica, com um valor de corte de 0,90 para homens e 0,85 para mulheres.

O tecido adiposo está anatomicamente distribuído em diferentes proporções no corpo humano, sendo este padrão de distribuição também dependente de vários fatores,

como: sexo, idade, raça, etnia, dieta, atividade física, níveis hormonais e medicamentos. Para um dado nível de adiposidade geral, a localização do excesso de gordura é importante na avaliação da saúde. Assim, um padrão de distribuição androide de gordura (em tronco ou central) associa-se a mais riscos para a saúde do que um padrão de distribuição ginoide (em extremidades ou periférica). Outro modo de classificar a gordura corporal leva em conta a distribuição nos compartimentos subcutâneo e visceral (tecido adiposo subcutâneo ou TAS e tecido adiposo visceral ou TAV). As características metabólicas são distintas, sendo que o TAV exibe maior correlação com síndrome metabólica (SM) e risco cardiovascular.

Tabela 2.2 Medidas de cinturas de acordo com a etnia propostas no consenso de Síndrome Metabólica da IDF 2005.

Região/Grupo étnico	Circunferência de cintura	
Europeus	Homem:	≥ 94 cm
	Mulher:	≥ 80 cm
Sul-asiáticos	Homem:	≥ 90 cm
	Mulher:	≥ 80 cm
Chineses	Homem:	≥ 90 cm
	Mulher:	≥ 80 cm
Japoneses	Homem:	≥ 85 cm
	Mulher:	≥ 90 cm
América Central e Sul-americanos	Usar medidas sul-asiáticas até que estejam disponíveis referências específicas	
Leste-Mediterrâneo e mundo árabe	Usar medidas europeias até que estejam disponíveis referências específicas	

Durante a consulta clínica, é possível utilizar alguns parâmetros antropométricos para avaliação da composição corporal, como a CC, a RCQ e a medida das prega cutâneas. A CC torna possível avaliar a distribuição central da gordura corporal, porém não possibilita quantificar a gordura nesta localização. Atualmente, esta medida tem recebido importante atenção na avaliação do risco cardiovascular pelo fato de ser forte

preditora da quantidade de gordura visceral, a principal responsável pelo aparecimento de alterações metabólicas e de doença cardiovascular (DCV), como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial sistêmica. Os pontos de corte preconizados pela OMS foram capazes de identificar indivíduos com alto risco de doenças crônicas e apresentaram alta sensibilidade e especificidade na identificação de indivíduos classificados com sobrepeso e obesos pelo IMC.

A RCQ é outro indicador associado ao aumento do risco de doenças crônicas não transmissíveis, que também têm aumentado significativamente nos últimos anos. Os estudos demonstram que a RCQ é capaz de predizer a incidência de diabetes e hipertensão arterial, associando-se inversamente e melhor com baixos níveis de HDI do que a CC. As medidas de dobras cutâneas, empregadas em valores absolutos ou em mais de 100 equações para estimar a gordura corporal, apesar do baixo custo operacional e da relativa simplicidade de utilização, têm demonstrado baixa acurácia devido a diferenças inerentes à etnia, ao nível de atividade física e à quantidade de gordura corporal.

O estudo INTERHEART, que analisou uma população de mais de 27.000 pessoas em 52 países, de diferentes continentes, trouxe importantes informações sobre adiposidade central e RCM. Esse estudo identificou a RCQ como a medida antropométrica que mais contundentemente se associou com infarto agudo do miocárdio (IAM), em homens e mulheres, independente do IMC e de outros fatores de risco relacionados. O risco atribuível à população, considerando os dois maiores quintis da RCQ, foi de cerca de 25%. Ela também mostrou-se melhor preditora que a medida da CC na maioria das etnias.

Enquanto a RCQ avalia melhor a distribuição da adiposidade central *versus* periférica, a CC captura melhor a adiposidade abdominal. Ao comparar três diferentes medidas antropométricas, CC, diâmetro sagital abdominal (realizada com o paciente deitado com as pernas flexionadas, medindo-se a distância sagital em cm – altura lateral do abdome, ao nível da crista ilíaca [L4-5] sem comprimi-lo) e RCQ, a CC demonstrou mais precisamente a variância da gordura visceral (GV), medida por tomografia computadorizada. Além disso, é importante considerar que a medida da CC é mais prática no dia a dia dos ambulatórios e avalia tanto a GV como a gordura subcutânea (GSC). É assim que grande parte dos estudos que relacionam a adiposidade

abdominal com os diversos aspectos cardiometabólicos utilizou a CC como marcador. Uma avaliação do perfil do risco cardiometabólico em 6.938 mulheres americanas evidenciou que aquelas com CC \geq 88 cm apresentaram maior probabilidade de apresentar hipertensão arterial (OR [*odds ratio*, razão de chances] = 1,9, p < 0,0001), colesterol total \geq 200 mg/dl (OR = 1,2, p = 0,006), HDL-colesterol < 50 mg/dl (OR = 2,5, p < 0,0001), glicemia de jejum \geq 100 mg/dl (OR = 2,0, p < 0,0001), risco global de *Framingham* \geq 10% e DCV ou diabetes (OR = 2,0, p < 0,0001). O aumento da CC associou-se também à elevação do nível de LDL oxidado, independente do IMC, em uma amostra de 586 homens e mulheres. Avaliando ainda a relação entre obesidade e o risco de desenvolvimento de DM2 em 909 mulheres que apresentaram diabetes gestacional, um grupo coreano demonstrou uma forte associação com a CC (OR = 5,8 95% CI 2,8-11,8).

A medida isolada da CC para avaliação do risco cardiovascular também tem sido discutida. O fenótipo da “cintura hipertrigliceridêmica” (CC elevada e hipertrigliceridemia) tem sido proposto como um tipo de avaliação prática e acessível na identificação e no monitoramento de indivíduos com risco cardiometabólico elevado. A combinação de hipertrigliceridemia e aumento da CC parece associar-se mais significativamente à predição de alterações cardiometabólicas. Em um estudo prospectivo, foi avaliado o impacto da circunferência da cintura, no contexto da síndrome metabólica, no risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas em uma população de 20.789 homens brancos, não hispânicos, com idade entre 20 e 83 anos. Nesse estudo, houve significativa tendência para elevadas taxas de mortalidade por todas as causas (P = 0,01) e pela cardiovascular (P = 0,005) nas diferentes categorias de CC quando havia pelo menos dois fatores de risco adicionais. Estes resultados sugerem que a medida da CC, associada a outras avaliações do perfil metabólico, pode fornecer mais informações sobre o risco de mortalidade.

Obesidade em crianças e adolescentes | Uma situação especial

Em crianças e adolescentes, a classificação de sobrepeso e obesidade a partir do IMC é mais arbitrária, ou seja, não se correlaciona com morbidade e mortalidade do mesmo modo que é definida a obesidade em adultos, apesar de também estar significativamente

associada à adiposidade. Devido à variação da corpulência durante o crescimento, a interpretação difere de acordo com sexo e faixa etária. O limite de normalidade é estabelecido por curvas de percentil do IMC, de acordo com a idade e o sexo, por meio de determinados gráficos, com dados de crianças e adolescentes norte-americanos, de 2 e 20 anos de idade, como os do Center of Disease Control and Prevention (CDC), que foram atualizadas no ano 2000. No mesmo ano, a International Obesity Task Force (IOTF) publicou critérios para classificação de sobre peso e obesidade em adolescentes, a partir da avaliação de dados de mais de 60.000 indivíduos entre 6 e 18 anos de idade, em seis localidades espalhadas pelo mundo: Brasil, EUA, Inglaterra, Hong Kong, Singapura e Holanda (Tabela 2.3). Essa classificação tem sido proposta como referência em todo o mundo, por ser menos arbitrária e mais internacional do que as outras.

Desde 2007, o Brasil adota as curvas da OMS ajustadas para idade e sexo para diagnóstico de obesidade em crianças e adolescentes. Em todos os sistemas classificatórios citados, esse diagnóstico é considerado quando o IMC está acima do percentil 95 (P95) ou do Z-IMC $> +2$ desvios padrão para idade e sexo; é considerado sobre peso quando o IMC está entre os percentis 85 e 95 (P85-95) ou Z-IMC entre $+1$ e $+2$.

Tabela 2.3 Pontos de corte do IMC internacionais para definir sobre peso e obesidade pelo sexo, entre 2 e 18 anos, determinados por uma pesquisa populacional no Brasil, na Inglaterra, em Hong Kong, na Holanda, em Singapura e nos EUA.

Idade (anos)	IMC = 25 kg/m ²		IMC = 30 kg/m ²	
	Meninos	Meninas	Meninos	Meninas
2	18,4	18,0	20,1	20,1
2,5	18,1	17,8	19,8	19,5
3	17,9	17,6	19,4	19,4
3,5	17,7	17,4	19,4	19,2
4	17,6	17,3	19,3	19,1
4,5	17,5	17,2	19,3	19,1
5	17,4	17,1	19,3	19,2

5,5	17,5	17,2	19,5	19,3
6	17,6	17,3	19,8	19,7
6,5	17,7	17,5	20,2	20,1
7	17,9	17,8	20,6	20,5
7,5	18,5	18,0	21,1	21,0
8	18,4	18,0	21,6	21,6
8,5	18,8	18,7	22,2	22,2
9	19,1	19,1	22,8	22,8
9,5	19,5	19,5	23,4	23,5
10	19,8	19,9	24,0	24,1
10,5	20,2	20,3	24,6	24,8
11	20,6	20,7	25,1	25,4
11,5	20,9	21,2	25,6	25,1
12	21,2	21,7	26,0	26,7
12,5	21,6	22,1	26,4	27,2
13	21,9	22,6	26,8	27,8
13,5	22,3	23,0	27,2	28,2
14	22,6	23,3	27,6	28,6
14,5	23,0	23,7	28,0	28,9
15	23,3	23,9	28,3	29,1
15,5	23,6	24,2	28,6	29,3
16	23,9	24,4	28,9	29,4
16,5	24,2	24,5	29,1	29,6
17	24,5	24,7	29,4	29,7
17,5	24,7	24,8	29,7	29,8
18	25	25	30	30

Assim como em adultos, é importante avaliar a distribuição de gordura corporal em

crianças e adolescentes. A aferição da CC, medida no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, é o índice antropométrico mais representativo e simples de reproduzir a medida da gordura intra-abdominal. Em 2006, foi publicada uma avaliação norte-americana dos últimos quatro NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (1988-1994, 1999-2000, 2001-2002 e 2003-2004), na qual foi estabelecido o ponto de corte em relação ao sexo e à idade do percentil 90 da CC (Tabela 2.4). Porém, ainda não foram definidos parâmetros de medida de CC para crianças e adolescentes, e embora nesta faixa etária este seja um bom preditor de adiposidade visceral, pode ser difícil detectar diferença na composição corporal por meio desse parâmetro, devido à puberdade e às variações inter-raciais e étnicas. Uma opção válida é o uso da relação cintura-estatura, sendo normal quando $< 0,5$.

Tabela 2.4 Pontos de corte da circunferência de cintura em crianças e adolescentes de uma população de acordo com o sexo e a idade, NHANES III (1988-1994).

Idade (anos)	Meninos		Meninas	
	n	\geq percentil 90	n	\geq percentil 90
2	560	51,8	544	52,4
3	488	53,4	562	54,6
4	545	55,5	527	56,7
5	491	57,3	541	60,5
6	259	66,1	272	62,5
7	271	69,0	263	68,4
8	259	70,9	245	69,0
9	279	78,0	269	80,8
10	287	80,0	252	79,0
11	273	84,2	280	80,9
12	203	85,9	215	81,2
13	188	90,0	224	89,5
14	181	96,0	219	91,9
15	178	95,9	187	89,0

16	193	90,2	218	92,1
17	188	98,0	189	94,6
18	169	97,6	163	92,8
19	156	102,1	172	97,7

n: número de indivíduos.

Bibliografia recomendada

- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes melito and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes melito provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15(7): 539-53.
- Bahia Let al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public. Health*, 2012; 12: 440-6.
- Barlow SE. Expert committee and treatment of child and adolescent overweight and obesity: expert committee recommendations regarding the prevention, assessment. *Report Pediatrics*. 2007; 120:S164-S192.
- Bonnet F, Marre M, Halimi JMet al. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study. *J Hypertens.* 2006; 24: 1157-63.
- Brandon LJ. Comparison of existing skinfold equations for estimating body fat in african american and white women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 67(6): 1155-61.
- CDC – Safer – Healthier – People. Overweight children and adolescents Recommendations to screen, assess and manage www.cdc.gov/nccdphp/dnpha/growthcharts/training/modules/module3/text/contents.htm
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000; 320:1240-3.
- Deurenberg P et al. The impact of body build on the relationship between body mass index and percent body fat. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999; 23: 537-42.
- Esmaillzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with the hypertriglyceridemic waist phenotype. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:36-46.
- Esmaillzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Comparative evaluation of anthropometric measures to predict cardiovascular risk factors in Iranian adult women. *Public Health Nutr.* 2006; 9: 61-9.

- Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118(5):e1390-8.
- Fox CS *et al.* Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 116:39-48.
- Giles G *et al.* Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2211-9.
- Godoy-Matos AF, Guedes EP, Souza LL *et al.* Management of obesity in adolescents: state of art. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53(2):252-61.
- Gonzalez AB *et al.* Body mass index and mortality among 1,46 million white adults. *N. Eng. J. Med.* 2010; 363(23): 2211-9.
- Greenberg JA. Biases in the mortality riskversus body mass index relationship in the NHANES-1 epidemiologic follow-up study. *Int. J. Obesity*. 2001; 25:1071-8.
- Incorporação da curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde de 2006 e 2007 no SISVAN (Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional) do Governo Federal Brasileiro. Disponível em: http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/curvas_oms_2006_2007.pdf.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamento Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_Acesso.html>. Acesso em: 12 abr. 2012.
- Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care*. 2006; 29: 404-9.
- Katzmarzyk PT, Craig CL, Bouchard C. Adiposity, adipose tissue distribution and mortality rates in the Canada Fitness Survey follow-up study. *Inter. J. Obes.* 2002; 26: 1054-9.
- Kolpelman PG. Obesity as a Medical Problem. *Nature*. 2000; 404: 635-43.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS *et al.* 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat*. 2002; 246(11):1-190.
- Lahti-Koski M *et al.* Trends in waist-to-hip ratio and its determinants in adults in Finland from 1987 to 1997. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72(6):1436-44.
- LaMonte MJ, Ainsworth BE, DuBose KD *et al.* The hypertriglyceridemic waist phenotype among women. *Atherosclerosis*. 2003; 171:123-30.
- Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B *et al.* Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the

- population study of women and Gothenburg, Sweden. Br Med J. 1984; 289: 1257-61.
- Larsson B, Svardsudd K, Wilhelmsem *et al.* Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13-year follow-up of participants in the study of men born in 1923. Br Med J. 1984; 288:1401-04.
- Lemieux I, Alméras N, Maurège *et al.* Prevalence of ‘hypertriglyceridemic waist’ in men who participated in the Quebec Health Survey: association with atherogenic and diabetogenic metabolic risk factors. Can J Cardiol. 2002;18: 725-32.
- Lemieux I, Pascot A, Couillard *Cet al.* Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? Circulation. 2000; 102: 179-84.
- Lemieux S *et al.* Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. Am. J. Clin. Nutr. 1993; 58: 463-7.
- Lesser GT. Is body mass index really the best measure of obesity in individuals? J. Am Coll. Cardiol. 2009; 53(6): 526.
- Martins IS, Marinho SP. O potencial diagnóstico dos indicadores da obesidade centralizada. Rev. Saúde Pública. 2003; 37(6):760-7.
- Matos AFG, Vieira AR, Coutinho *Wet al.* A obesidade estaria relacionada com o aumento do volume das adrenais?. Arq Bras Endocrinol Metab. 2000; 44: 21-30.
- Megnien JL *et al.* Predictive value of ratio-to-hip ratio on cardiovascular risk events. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999; 23(1):90-7.
- Molarius A *et al.* Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the Who Monica Project. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999; 23:116-25.
- Orzano AJ, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in adults: an applied evidence based review. JAPFD. 2004; 17(5): 359-69.
- Pan WH, Yeh WT. How to define obesity? Evidence-based multiple action points for public awareness, screening, and treatment: an extension of Asian-Pacific recommendations. Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2008;17(3): 370-4.
- Pouliot M, Després J, Lemieux *Set al.* Waist circumference and abdominal sagital diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. Am J Cardiology. 1994; 73:460-8.
- Rexrode KM *et al.* Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA 1998; 280:1843-8.
- Rezende F *et al.* Revisão crítica dos métodos disponíveis para avaliar a composição corporal em grandes estudos populacionais e clínicos. Arch. Latinoam. Nutr. 2007; 57(4):327-34.
- Richard A, Dickey MD, F.A.C.E. AACE/ACE Position Statement on the Preveto

Diagnosis, and Treatment of Obesity (1998 Revision). AACE/ACE Obesity Task Force. Endocrine Practice. 1998; 4(5): 297.

Risérus U, Ärnlöv J, Brismar K et al. Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric marker of insulin resistance and hyperproinsulinemia in obese men. Diabetes Care. 2004; 27:2041-6.

Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2007;17:319-26.

Sargeant LA et al. Predicting incident diabetes in Jamaica: the role of anthropometry. Obes. Res. 2002;10(8):792-8.

Seidell JC, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. Am J Clin Nutr. 2001; 74(3):315-21.

Siani A et al. The relationship of waist circumference to blood pressure: the Olivetti heart study. Am. J. Hypertens. 2002;15(9):780-6.

Snijder MB, Dekker JM, Visser M et al. Associations of hip and thigh circumference independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. Am J Clin Nutr. 2003; 77(5):1192-7.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia et al. Obesidade: etiologia. Projeto Diretrizes AMB/CFM, 2005. Disponível em <http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/22-Obesidade-etiologia.pdf>. Acesso em: 23 set. 2012.

Sönmez K et al. Which method should be used to determine the obesity, in patients with coronary artery disease? (Body mass index, waist circumference or waist-hip ratio). Int. J. Obes. 2003; 27(3): 341-6.

Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. Circulation. 2003;107:1626-31.

The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Federation, 2005.

Third Report of Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH 2000; 1-3670.

Troiano RP et al. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1996; 20:63-75.

Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. Presse Méd. 1947;55:339-40.

Vague J. The degree of masculine differentiaton of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric-calculus disease. Am J Clin Nutr. 1956; 4: 20-34.

Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr. Rev. 2000;21: 697-738.

Weinbrenner T, Schröder H, Escurriol V *et al*. Circulating oxidized LDL is associated with increased waist circumference independent of body mass index in men and women. Am J Clin Nutr. 2006; 83:30-35.

World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a World Health Organization Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization. WHO Obesity Technical Report Series. 2000; 894:256.

World Health Organization. Obesity-preventing and managing the global epidemic. Geneva, 1997.

Wu CH *et al*. Sex differences of body fat distribution and cardiovascular dysmetabolic factors in old age. Age Ageing. 2001; 30:331-6.

Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu *Set al*. On behalf of the INTERHEART Stud Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet. 2005; 366: 1640-9.

Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu *Set al*. On behalf of the INTERHEART Stud Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004 364: 937-52.

Avaliação da Composição Corporal

Maria Teresa Zanella e Fernando Flexa Ribeiro Filho

Introdução

A obesidade reflete um balanço energético positivo persistente por um período prolongado, que ocasiona o excesso de peso. Com base nesse modelo, o corpo humano consiste em duas partes principais: uma relacionada com a produção e o acúmulo de energia, constituída pela gordura, proteínas, glicogênio, entre outros, e outra composta pela água, que está ligada ou intimamente associada aos outros compostos. Nesse modelo, no entanto, não é considerada a contribuição da massa óssea e do conteúdo mineral. Desse modo, a avaliação da composição corporal consiste na área dedicada ao estudo e à aplicação de métodos para quantificar os componentes corporais individualmente. Tradicionalmente, as técnicas usadas para quantificar os diversos componentes do corpo humano podem ser organizadas em cinco níveis, com avaliação de mais de 40 componentes diferentes. Desse ponto de vista, pode-se avaliar a composição corporal das seguintes perspectivas: atômica, molecular, celular, tecidual e corporal total, como apresentado na Figura 3.1.

Do ponto de vista atômico, o corpo humano é constituído basicamente por apenas seis elementos: oxigênio, hidrogênio, carbono, nitrogênio, cálcio e fósforo; juntos, eles correspondem a mais de 98% da massa corporal; menos de 2% é constituído por sódio, potássio, magnésio, cloro, enxofre e cerca de outros 40 elementos que totalizam cerca de 10 g da massa corporal. Um homem de 70 kg, por exemplo, é constituído por 61% de oxigênio, 23% de carbono, 10% de hidrogênio, 2,6% de nitrogênio e 1,4% de cálcio. Métodos capazes de quantificar um ou mais desses elementos são capazes de estimar os diversos componentes corporais, como água corporal, massa óssea e massa magra.

(MM), por exemplo.

O nível molecular é, sem dúvida, o mais utilizado para a avaliação da composição corporal por meio de diversos métodos. Apesar de haver mais de 100 mil compostos químicos no corpo humano, o nível molecular pode ser representado por meio de cinco principais compostos: água, proteína, glicogênio, lipídios e minerais (Figura 3.2). A água é o principal componente corporal, e representa cerca de 60% em um indivíduo do sexo masculino e 50% no feminino. Além disso, aproximadamente, 57% de toda água corporal encontra-se no compartimento intracelular. O nível molecular é comumente expresso em modelos de apenas dois componentes (2C): massa gorda (MG) e massa livre de gordura (MLG), sendo essa última considerada metabolicamente ativa. Outros métodos, como a *dual-energy x-ray absorptiometry* (DEXA), descrevem a composição corporal em três componentes (3C): MG, massa óssea e MM tecidual. Métodos que estimam a composição corporal em quatro ou mais componentes são denominados multicomponentes.

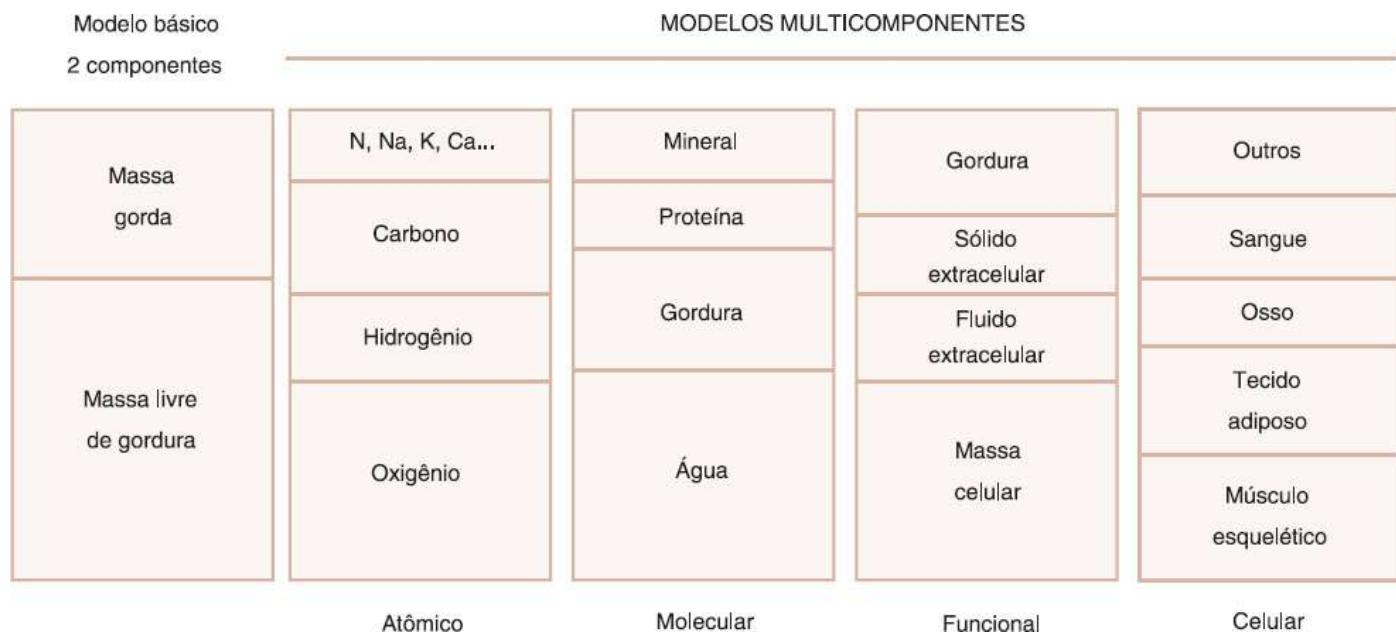


Figura 3.1 Modelos representativos dos diversos modos de avaliação corporal.

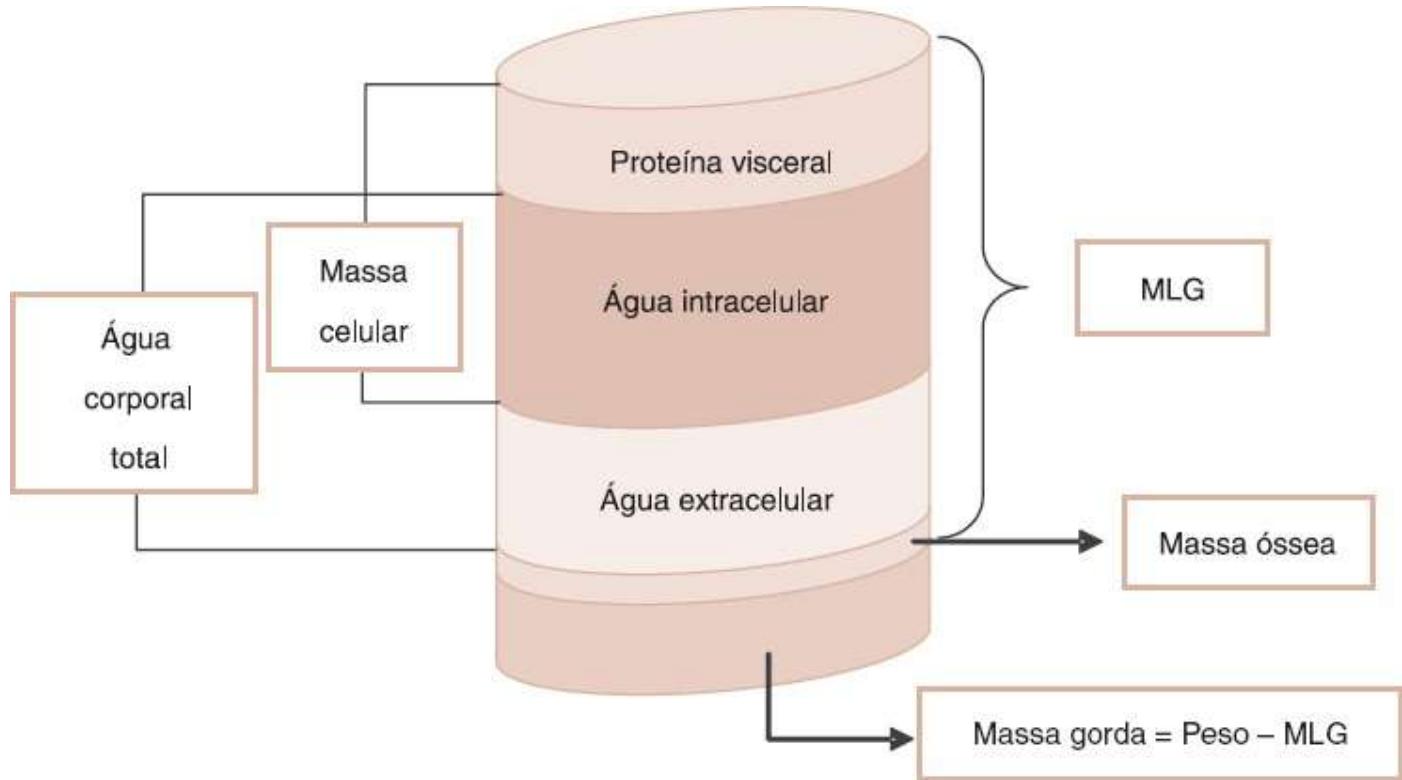


Figura 3.2 Representação esquemática da massa livre de gordura (MLG), água corporal, massa gorda e massa óssea.

Do ponto de vista celular, o corpo humano é constituído por massa celular, fluido extracelular e sólidos extracelulares. A massa celular, por sua vez, pode ser dividida em quatro categorias: tecido celular conectivo, células epiteliais, neurais e musculares. Adipócitos, osteoblastos, osteoclastos e células sanguíneas constituem o tecido conectivo. O fluido extracelular, composto basicamente por água (94%), é dividido em intravascular, representado pelo plasma, e líquido intersticial. Eles constituem, aproximadamente, 5% e 20% do peso corporal, respectivamente.

O nível tecidual representa a soma dos diversos componentes do nível celular, e os tecidos ósseo, adiposo e muscular correspondem a 75% do peso corporal. A avaliação da composição corporal no nível tecidual é feita por meio de métodos de imagem capazes de dimensionar e quantificar órgãos específicos e sua composição.

Por fim, o nível de avaliação de corpo inteiro trata da perspectiva final e pode ser mensurado em, pelo menos, 10 diferentes formas, como, por exemplo, altura, superfície corporal, circunferências, peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e densidade corporal.

A avaliação da composição corporal apresenta diversas utilidades, sendo a mais difundida a quantificação da MG e consequente diagnóstico da obesidade e identificação de indivíduos com maior risco para desenvolver comorbidades relacionadas. Além disso, a composição corporal é útil para avaliar o estado nutricional, especialmente em idosos, quantificar a massa óssea de determinada região corporal e permitir o diagnóstico da osteoporose, por exemplo; outra utilidade é estimar de modo mais preciso o gasto energético basal a partir da determinação da MM, metabolicamente ativa.

Principais métodos de avaliação da composição corporal

O único método capaz de quantificar precisamente todos os componentes corporais diretamente é a dissecção anatômica (*in vitro*), que possibilita a identificação de cada tecido, bem como sua densidade, composição e peso. Os demais métodos, considerados *in vivo*, baseiam-se na quantificação de um ou mais componentes e, a partir de fórmulas matemáticas, assumindo suposições, estimam o componente de interesse; assim, quanto mais componentes conseguem ser medidos diretamente, mais preciso é o método, pois menores serão as estimativas.

► Pesagem hidrostática

A pesagem hidrostática se baseia nas descobertas feitas pelo matemático e físico grego Arquimedes (287 a 212 a.C.), que, ao submergir em uma banheira, propôs um dos princípios básicos da hidrostática, no qual “todo corpo mergulhado em um fluido sofre uma impulsão vertical, dirigida de baixo para cima, igual ao peso do volume do fluido deslocado”. Sabendo-se que a densidade de um corpo é calculada pela massa dividida pelo volume e considerando que a densidade corporal é determinada por apenas dois componentes, MM e MG, de densidades conhecidas de 0,900 g/cm³ para a gordura e 1,100 g/cm³ para MM, o peso submerso é diretamente proporcional ao percentual de gordura corporal que é estimado a partir de equações. Trata-se de um método inócuo, de custo relativamente baixo, visto que o equipamento uma vez adquirido pode ser utilizado indefinidamente, e de alta reprodutibilidade, porque pode ser utilizado como comparação para novos métodos de quantificação da gordura corporal. No entanto, pela necessidade de equipamento específico, trata-se de um método laboratorial, não sendo

produtivo para avaliações de campo. Além disso, alguns indivíduos não conseguem submergir para a realização da pesagem.

► Antropometria

Sem dúvida, as medidas antropométricas são a forma mais utilizada para avaliação da composição corporal devido à simplicidade, à praticidade e ao baixo custo, sendo amplamente aplicadas em estudos epidemiológicos; entretanto, apesar de sua grande utilidade na avaliação de grupos populacionais, apresentam baixa acurácia na avaliação individual.

■ Peso e índice de massa corporal

Dentre as medidas antropométricas, o peso é o que apresenta maior correlação com gordura corporal; o IMC, que ajusta o peso pela altura ao quadrado, é adotado mundialmente como medida para o diagnóstico nutricional de obesidade e desnutrição. Os valores relacionados com a ocorrência de anormalidades referentes ao excesso de peso são propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como apresentado na Tabela 3.1. O IMC é capaz de promover, facilmente, estimativas comparáveis de peso corporal padronizado pela estatura e estimar a quantidade de gordura corporal; todavia, nota-se que o índice é melhor em predizer a quantidade de gordura corporal que de MM e apresenta diferenças na sua correlação com a composição corporal que variam em função do sexo, idade, etnia e forma corporal. De fato, em relação ao percentual de gordura corporal, em torno de 30% dos indivíduos com IMC dentro da faixa normal apresentam excesso de MG; por outro lado, indivíduos sedentários, quando comparados a atletas com o mesmo IMC, apresentam maior porcentagem de gordura corporal. Quanto à faixa etária, tanto em homens como em mulheres, observa-se que o mesmo IMC se associa a maior percentual de MG quanto maior a idade; quanto à etnia, tem-se demonstrado que populações asiáticas apresentam percentuais elevados de MG comparados a indivíduos ocidentais, de modo que pontos de corte menores têm sido propostos para o diagnóstico de obesidade entre orientais. Apesar de suas limitações, o IMC é essencial como ferramenta de saúde pública para avaliação do perfil nutricional de uma população no decorrer do tempo, porém, na avaliação individual, deve ser interpretado em conjunto com outras maneiras de determinação da MG, propiciando

diagnóstico mais preciso.

Vale ressaltar que o diagnóstico do excesso de peso pode ser feito a partir da determinação do percentual de MG, mesmo em indivíduos com o IMC dentro da faixa de normalidade, daí a importância dos métodos capazes de avaliar com mais precisão a composição corporal. Estudos apresentam dados que propõem valores do percentual de MG conforme faixas de IMC (Tabela 3.1), e, em termos gerais, o percentual de normalidade é em torno de 12% para homens e 15% para mulheres.

■ *Pregas cutâneas*

A avaliação da gordura corporal por meio da utilização de medidas de dobras cutâneas é outro método amplamente utilizado, visto que apresenta diversos pré-requisitos para um método de campo, sendo simples, de baixo custo, portátil e com referências para diversas populações. A lógica de utilizar as pregas cutâneas consiste no fato de haver uma relação entre a gordura localizada nos depósitos adiposos subcutâneos e a gordura corporal total. Alguns pressupostos são assumidos quando se utilizam as dobras cutâneas para avaliação da gordura corporal: a dobra reflete adequadamente a gordura subcutânea, a distribuição da gordura subcutânea é igual para todos e a soma das dobras cutâneas pode ser utilizada para estimar a gordura total. Por meio do somatório de diversas dobras cutâneas, com base em equações, obtém-se a densidade corporal e, a partir desta, o percentual de gordura corporal.

As pregas cutâneas são medidas por intermédio de um adipômetro, com modelos profissionais com precisão de 0,1 mm, e, na medida, deve-se exercer uma pressão constante de 10 g/mm². Existem nove pregas cutâneas que são utilizadas na prática clínica: subescapular, tríceps, bíceps, peitoral, axilar média, suprailíaca, abdominal, coxa e panturrilha média. Entre essas, as mais frequentemente usadas são:

- Subescapular: localizada em sentido diagonal (45°), abaixo do ângulo inferior da escápula
- Tríceps: medida no sentido vertical, no ponto mesoumeral da região posterior do braço
- Bíceps: medida no sentido vertical, no ponto mesoumeral da região anterior do braço
- Suprailíaca: localizada em sentido diagonal, acima da crista ilíaca, em um ponto coincidente com a linha axilar anterior

- Coxa: medida no sentido vertical, no ponto médio femoral, na região anterior da coxa

Estudos comparativos com medição da gordura de cadáveres demonstraram alta correlação, em torno de 0,85, com a gordura subcutânea medida por meio das dobras cutâneas. A maioria dos estudos utilizou como referência a pesagem hidrostática, mais recentemente a DEXA e, do mesmo modo, apresentou boas correlações entre os métodos ($r =$ de 0,70 a 0,90). No entanto, diversos fatores são capazes de influenciar as medidas das pregas cutâneas, produzindo impacto na estimativa do percentual de gordura corporal, entre eles destacam-se a habilidade do avaliador, o tipo de adipômetro utilizado, fatores individuais e a equação de predição utilizada.

Tabela 3.1 Percentual médio de gordura corporal de acordo com o IMC (kg/m^2), faixa etária e etnia.

Idade e IMC	Mulheres			Homens		
	Caucasianas	Afro-americanas	Asiáticas	Caucasianos	Afro-americanos	Asiáticos
De 20 a 39 anos						
< 18,5	21	20	25	8	8	13
≥ 25	33	32	35	21	20	23
≥ 30	39	38	40	26	26	28
De 40 a 59 anos						
< 18,5	23	21	25	11	9	13
≥ 25	35	34	36	23	22	24
≥ 30	41	39	41	29	27	29
De 60 a 79 anos						
< 18,5	25	23	26	13	11	14
≥ 25	38	35	36	25	23	24
≥ 30	43	41	41	31	29	29

Diferenças interavaliadores variam de 3 a 9%, e determinados locais apresentam diferenças interexaminadores maiores, como, por exemplo, na dobra cutânea da coxa;

também existem variações em relação ao adipômetro utilizado, devendo-se, portanto, utilizar sempre o mesmo equipamento na avaliação de um grupo de indivíduos, para que os dados possam ser comparáveis. Entre os fatores individuais ressaltam-se o grau de hidratação e a espessura da pele, que pode variar entre 0,5 mm e 2 mm. Ainda deve-se levar em conta que, em alguns indivíduos, como os obesos e musculosos, a gordura subcutânea pode não ser facilmente separada do músculo adjacente, o que contribui para erros de mensuração. Além dos fatores citados, a escolha adequada da equação a ser utilizada é de fundamental importância. Existem mais de 100 equações para estimar a gordura corporal utilizando as dobras cutâneas, validadas em grupos mais homogêneos ou generalizadas com base em amostras com características heterogêneas.

Infelizmente, a maioria das equações disponíveis não atende a esses critérios e, dependendo da equação escolhida, pode-se obter baixa acurácia devido a diferenças referentes a etnia, faixa etária, nível de atividade física e quantidade de gordura corporal. Existem equações nacionais e outras já validadas na população brasileira, porém, nota-se o predomínio da utilização das equações de Jackson & Pollock e Durir & Wormersley. Admitem-se como aceitáveis erros de previsão de até 3,5% de gordura corporal.

■ *Circunferências*

A avaliação da composição corporal com base em circunferências é pouco utilizada na prática clínica para determinação do percentual de gordura corporal, sendo mais aplicada no estudo da distribuição da gordura corporal. Entre as circunferências utilizadas se destacam as do braço, da coxa, da cintura e do quadril. A circunferência braquial, medida no ponto médio entre o acrômio e o olécrano, é muito utilizada na avaliação nutricional de crianças e pacientes hospitalizados, apresentando alta correlação com o IMC e sendo um bom marcador de estados de deficiência nutricional. A circunferência da coxa, medida logo abaixo da prega glútea, também apresenta alta correlação com o IMC e, junto com a circunferência braquial, pode ser alterada conforme a massa muscular e representa a gordura periférica ou centrífuga, correlacionando-se inversamente com as doenças cardiovasculares.

A circunferência da cintura (CC), isolada ou em conjunto com a circunferência do quadril, é o modo mais utilizado na prática clínica para avaliação da distribuição da

gordura corporal, com ênfase na gordura abdominal, diretamente relacionada com doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, e, consequentemente, indicador de maior risco de morbimortalidade cardiovascular. Não há consenso quanto ao local para se realizar a mensuração da CC, mas há diversas propostas: ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca; na altura da cicatriz umbilical; maior ou menor diâmetro abdominal; ou imediatamente acima das cristas ilíacas. A CC apresenta elevada correlação com o IMC e também se correlaciona com a gordura corporal total, de maneira que há equações de predição da gordura corporal baseadas apenas na CC e na idade. Em relação ao risco cardiovascular, também não há um ponto de corte definido, existindo diversas propostas; no entanto, deve-se observar que, em geral, homens têm CC maior que mulheres e, assim como no IMC, também existem diferenças conforme a etnia. Assim, populações asiáticas apresentam risco cardiovascular com menores valores; de maneira semelhante, acredita-se que a altura também influencie a CC e há propostas que sugerem a correção da medida da cintura pela altura (relação cintura/estatura; normal $< 0,5$) isoladamente ou pelo peso e pela altura, como o índice de conicidade.

A circunferência do quadril, medida na altura da linha transtrocantiana, é utilizada junto com a medida da cintura no cálculo da razão cintura-quadril (RCQ) como marcador de centralização da adiposidade; a medida do quadril representaria a gordura subcutânea, enquanto a da cintura, a gordura intra-abdominal. No entanto, a CC também quantifica gordura subcutânea da região abdominal. De fato, a razão RCQ apresenta forte correlação com o IMC e também varia conforme sexo, idade e etnia.

► Bioimpedância elétrica

O corpo humano é composto em sua maior parte por água e íons, que são capazes de conduzir a corrente elétrica. Por outro lado, há tecidos que são maus condutores e impõem uma resistência à passagem da corrente elétrica, como é o caso do tecido adiposo. Desse modo, existe uma relação direta entre a concentração de íons e a condutividade elétrica e uma relação indireta com a resistência; com base nesses fundamentos, pode-se dizer que a bioimpedância (BIA) é um método de avaliação da composição corporal com base na condução de uma corrente elétrica de baixa intensidade através do corpo.

A impedância elétrica é a oposição de um condutor a uma corrente alternante e consiste em dois componentes: resistência e reatância. A resistência é a restrição à passagem da corrente elétrica através do corpo e depende, basicamente, da quantidade de água existente nos tecidos. A reatância é outra força resistiva, caracterizada pelo armazenamento da corrente elétrica, por um curto período, funcionando como um condensador, antes de ela ser liberada, o que acontece na passagem da corrente pelas membranas celulares, devido ao seu conteúdo lipídico, e no meio intracelular. A impedância bioelétrica é o vetor resultante de dois outros vetores, representados pela resistência e reatância, sendo a inclinação da impedância chamada de ângulo de fase (Figura 3.3). Na prática, a impedância é a voltagem perdida na passagem da corrente elétrica constante (800 mA) em determinada frequência entre dois eletrodos corporais; assim, a MLG, rica em água e eletrólitos, apresenta baixa impedância, que chega ao máximo quando encontra o tecido adiposo. Desse modo, pode-se calcular a MG pela diferença de condutividade.

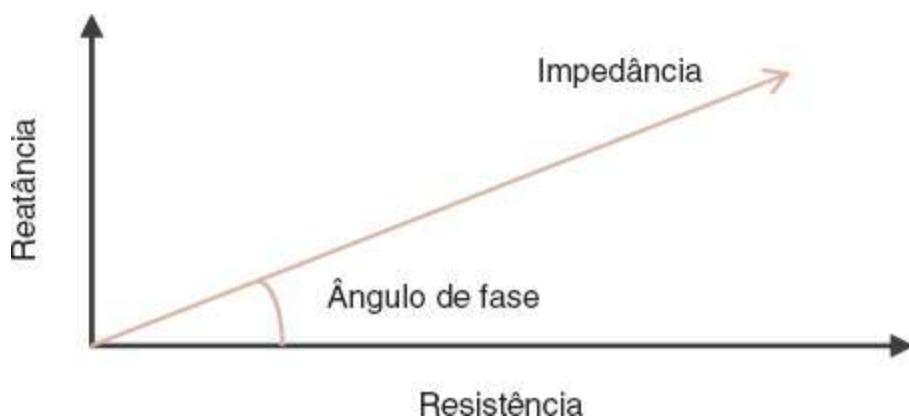


Figura 3.3 Representação gráfica da impedância e ângulo de fase.

As equações utilizadas para a avaliação da composição corporal por BIA baseiam-se em alguns pressupostos:

- O corpo é constituído por 5 cilindros (braços, pernas e tronco)
- A MLG é composta por 73% de água
- A densidade corporal é uniforme
- O volume do líquido condutor, água corporal total (ACT), é diretamente relacionado com o quadrado do comprimento e inversamente relacionado com a resistência.

Entretanto, essas suposições não são verdadeiras na prática, já que a forma corporal é variada entre indivíduos, inclusive com mesmo peso corporal; a composição da MLG é extremamente variável, visto que engloba desde líquidos, como o líquido cefalorraquidiano, até ossos e espaços ocupados por ar, portanto, com porcentagens de água e densidades diferentes. Por fim, com base na suposição que associa volume, comprimento e resistência, braços e pernas contribuem, respectivamente, com 47% e 50% da resistência corporal, embora correspondam, respectivamente, a apenas 4% e 17% do peso corporal. Por outro lado, o tronco, que representa 50% do peso corporal, contribui com apenas entre 5 e 12% da resistência.

Atualmente, existem no mercado diversos aparelhos de BIA, modelos tanto para uso doméstico quanto para uso profissional. Em termos gerais, os aparelhos diferem em relação ao número de frequências disponíveis e número e localização dos eletrodos. Em relação à frequência, os aparelhos podem ser monofrequências ou multifrequências; aparelhos com apenas uma frequência utilizam 50 Hz ou 100 Hz e medem, basicamente, a água extracelular e estimam a ACT e a MLG, não conseguindo determinar a água intracelular; os modelos multifrequências funcionam com frequências que variam de 1 Hz a 500 Hz e são capazes de determinar tanto a água intracelular como a extracelular. No entanto, em frequências abaixo de 5 Hz e acima de 200 Hz, há baixa reprodutibilidade das medidas. No que se refere ao número e posicionamento dos eletrodos, classicamente, usa-se o modelo tetrapolar, com dois condutores colocados na mão e no pé e dois receptores, no punho e tornozelo, em um dos lados do corpo; outro modelo, de uso profissional, utiliza oito eletrodos, sendo dois para cada mão e cada pé. Com isso, o equipamento é capaz de estimar a MG regional, dos membros e tronco. Equipamentos de uso pessoal utilizam eletrodos apenas nos membros superiores ou inferiores, com sistemas conhecidos como de “mão a mão” ou “perna a perna”, nos quais o indivíduo fica com os pés sobre uma balança ou segura com as mãos dois cilindros de metal; nesse sistema, a corrente circula apenas pelos membros superiores ou inferiores e a estimativa da MG é bem menos precisa.

Com base nesses princípios, as medidas fornecidas pela BIA são decorrentes de medidas da água corporal e, a partir de equações preditivas, utilizando sexo, idade, raça, peso e altura, estimam a MG, MLG e ACT, extracelular e intracelular. Existem muitas equações empíricas, não validadas, desenvolvidas para utilização com a BIA; entretanto, equações preditivas de fato, validadas por outros métodos, são específicas

para a população para qual foram desenvolvidas e validadas e não podem ser generalizadas, pois apresentam resultados inconsistentes. Assim, equações preditivas não são válidas para aplicação em estudos que envolvem diversas etnias.

A BIA é um método prático, de baixo custo, de fácil execução, praticamente independente de habilidade do examinador, portátil, rápido e com boa reproduzibilidade, portanto, útil como método de campo para aplicação em estudos epidemiológicos. Entretanto, a acurácia do método depende de uma série de fatores capazes de influenciar os resultados, como temperatura ambiente, realização de atividade física e consumo de alimentos e bebidas antes da avaliação, condições médicas que causem impacto no balanço hidreletrolítico, grupos étnicos variados e condições individuais, como menopausa, ciclo menstrual, perda de peso recente, entre outros. Para minimizar a ocorrência de fatores capazes de alterar a confiabilidade da BIA, algumas orientações devem ser obedecidas antes da avaliação: jejum de pelo menos 4 h, não realizar exercícios físicos 12 h antes, abstinência de álcool nas 24 h anteriores, não utilizar medicações diuréticas nos 7 dias precedentes, urinar 30 min antes do exame e, no caso das mulheres, realizar o teste em períodos do ciclo menstrual que não cursem com retenção hídrica, preferencialmente entre o 7º e o 21º dia. Cabe ao pesquisador escolher adequadamente o modelo de BIA mais adequado à proposta de avaliação, bem como a(s) equação(ões) a ser(em) utilizada(s), com o objetivo de reduzir erros relacionados com o método.

Outro equipamento que utiliza o princípio da condução de corrente elétrica para mensurar a composição corporal é a chamada espectroscopia bioelétrica (BIS), que emprega multifrequências e usa modelos matemáticos que relacionam a resistência e o líquido corporal em diversas frequências e empiricamente produzem equações para determinar a composição corporal a partir de combinações de outras equações; todavia, essa tecnologia ainda precisa de aperfeiçoamento, pois apresenta acurácia muito variável.

► Dual-energy X-ray absorptiometry

A *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA) é considerada o padrão-ouro para avaliação da massa óssea e diagnóstico de osteoporose. Nos últimos anos, com os avanços nos aparelhos de densitometria, eles começaram a ser utilizados também na

avaliação da composição corporal. O princípio do método é a absorfometria de fóton duplo com uma fonte de raios X emitindo feixes em duas faixas de energia e, conforme a atenuação ao passar pelos tecidos, é capaz de distinguir os diferentes componentes da composição corporal. Assim, o corpo é dividido em *pixels* e a atenuação é medida individualmente. A MG, a MM e a massa óssea apresentam altas proporções de carbono, oxigênio e cálcio, respectivamente, proporcionando atenuações diferentes e, portanto, diferenciando a composição corporal em três componentes: massa óssea, MG e massa magra livre de massa óssea (MMLMO).

A DEXA utiliza pressupostos mais reais que a BIA e a antropometria, que, na prática, nem sempre cumprem seus pressupostos. Os principais pressupostos indicam que tanto a massa óssea como o tecido adiposo apresentam coeficientes de atenuação constantes e fixos. Assim como outros métodos, há a necessidade de MMLMO também apresentar hidratação normal, porém, percentuais entre 68 e 78% não alteram significativamente a determinação da MG; no entanto, estados de hiper-hidratação, como edema e ascite, podem afetar a estimativa. Outro fator que influencia a composição corporal avaliada pela DEXA é a espessura dos tecidos e regiões avaliadas, já que espessuras acima de 20 cm a 25 cm superestimam a MG e a massa óssea, como, por exemplo, na avaliação da massa óssea de coluna lombar em grandes obesos. A DEXA apresenta elevada acurácia e reproduzibilidade com precisão de 1% para a massa óssea e de 2 a 3% para MG e MMLMO. A evolução tecnológica de aparelhos e *softwares* tem tornado o método cada vez mais preciso e rápido, sendo considerado por alguns autores como método de validação de outros, como BIA e antropometria. Todavia, como estudos de comparação com o padrão-ouro *in vivo*, que é a análise da composição corporal de cadáveres, são pouco realizados atualmente, faltam validações para os modelos mais atuais e, portanto, mais precisos, que, em geral, são validados com métodos multicomponentes (4C).

A DEXA é capaz de determinar tanto a composição corporal total como a regional. Desse modo, é útil no estudo da adiposidade abdominal, mas novos *softwares* possibilitam que a região de interesse seja determinada, por exemplo, a faixa entre L1 e L4, que corresponderia à gordura visceral analisada pela tomografia computadorizada (TC), com alta correlação entre os métodos. Outra utilidade é a avaliação da massa muscular nos membros superiores e inferiores, de especial interesse em atletas, pessoas que realizarão programas de atividade física para ganhar massa muscular e idosos que

apresentam, fisiologicamente, redução das massas óssea e muscular e, consequentemente, maior risco de fraturas. Uma limitação para o uso da DEXA é a avaliação da composição corporal em grandes obesos devido a dois fatores: limite de peso do equipamento, entre 120 kg e 150 kg, e o fato de a superfície corporal muito extensa não conseguir ser escaneada pelo aparelho, que apresenta um limite de largura; essa dificuldade vem sendo sanada por meio do desenvolvimento de *scanners* especiais e *softwares* capazes de calcular a composição corporal baseada na composição de um hemicorpo.

A DEXA é um método não invasivo, rápido, de fácil aplicação e custo relativamente baixo, se comparada a outros métodos de imagem e, portanto, é uma das técnicas mais utilizadas em estudos para avaliação da composição corporal atualmente. Entre as desvantagens, encontra-se a exposição à radiação, embora a quantidade seja extremamente baixa (de 0,04 mRem a 0,86 mRem), correspondendo entre 1 e 10% da radiação empregada em uma radiografia de tórax, dependendo do tamanho da superfície corporal. Porém, limita seu uso em grávidas. A utilização de um equipamento de alta tecnologia também limita seu uso em estudos epidemiológicos, sendo, por isso, considerado um método laboratorial. Por fim, existem diferenças na análise da composição corporal entre as diversas marcas que comercializam o aparelho (Hologic, GE-Lunar e Norland) por utilização de diferentes tecnologias e modelos matemáticos e, portanto, não comparáveis entre si; isso limita o uso da DEXA em estudos multicêntricos e longitudinais, visto que pressupõe a utilização do mesmo modelo em todos os locais para que os dados obtidos possam ser comparados.

► Métodos de imagens

■ Ultrassonografia

A ultrassonografia (US) é um método simples, de fácil execução, baixo custo, inócuo e de alta reprodutibilidade; nos últimos anos, sua aplicação na avaliação da gordura corporal tem ganhado destaque. É um método fundamentado no princípio da reflexão de ondas sonoras em contato com superfícies de diferentes densidades e a transformação desses sinais em imagens. Desse modo, a US é capaz de mapear a espessura da gordura e do músculo em diferentes regiões corporais e quantificar mudanças no padrão topográfico de deposição da gordura. Aparentemente, sua utilização ficaria limitada à

avaliação da distribuição da gordura corporal, que, sem dúvida, é sua principal utilização na avaliação da composição corporal; no entanto, com base em pressupostos semelhantes aos das dobras cutâneas, a mensuração da gordura em determinada região apresenta alta correlação com a medida da ACT, sendo, assim, capaz de estimar a MG.

A principal aplicação da US, no que tange à composição corporal, é a avaliação da distribuição da gordura corporal, especialmente na quantificação da adiposidade abdominal, sendo possível discriminar tanto a gordura visceral quanto a subcutânea. Inicialmente, as medidas feitas pela US são distâncias, ou seja, são medidas lineares, todavia, atualmente, novos *softwares* têm permitido a avaliação de uma área em determinada região corporal, melhorando ainda mais a estimativa. Outra aplicação da US, com utilização de aparelhos modernos, tem sido a avaliação da deposição ectópica de gordura, principalmente hepática e intramuscular, associada às alterações metabólicas e hemodinâmicas da síndrome de resistência à insulina.

■ *Tomografia computadorizada*

A tomografia computadorizada (TC) baseada na obtenção de imagens corporais em diversos planos e posterior reconstrução por meio de *softwares* é amplamente utilizada no estudo de alterações anatômicas e, atualmente, também na avaliação da composição corporal. Assim como a US, a TC é utilizada principalmente para a avaliação de gordura em determinadas regiões do corpo, em vez de gordura corporal total. A TC, junto com a ressonância nuclear magnética (RNM), é considerada o padrão-ouro na determinação da adiposidade abdominal, bem como, recentemente, também vem sendo usada para avaliar a deposição ectópica de gordura, com maior precisão que a US. Com os avanços tecnológicos, a análise tornou-se mais difundida, precisa e rápida e sua utilização tem crescido. No entanto, o alto custo, a exposição à radiação e a necessidade de equipamento e pessoal especializados ainda limitam seu uso na prática clínica, sendo considerado um método laboratorial de avaliação corporal e usado em estudos clínicos. Duas novas técnicas que utilizam a TC também são úteis na avaliação corporal: TC quantitativa (TCQ) e TC com emissão de pósitrons (PET); a TCQ é capaz de mensurar a massa óssea de maneira volumétrica e diferenciar entre ossos corticais e trabeculares, bem como avaliar a qualidade óssea, porém, com maior exposição à radiação que a DEXA; a PET, por sua vez, é capaz de avaliar a atividade metabólica

de órgãos e, em relação à adiposidade corporal, tem se mostrado útil na identificação do tecido adiposo marrom com maior atividade metabólica, em relação ao tecido adiposo branco.

■ *Ressonância nuclear magnética*

A RNM se assemelha à TC no que se refere à sua utilização na avaliação da composição corporal, sendo mais aplicada na determinação da obesidade abdominal, diferenciando a gordura visceral da subcutânea. Os avanços da tecnologia têm proporcionado exames mais rápidos, com melhor precisão e definição de imagens, sendo possível escanear todo o corpo. Entre as aplicações dos novos aparelhos está a capacidade de “dissecar” a MM de órgãos específicos com alta taxa metabólica, tais como fígado, coração, rim, além de determinar a quantidade de água e lipídios no músculo esquelético, com a utilização da espectroscopia. Mais recente ainda é o desenvolvimento da ressonância magnética quantitativa (RMQ), que utiliza propriedades dos átomos de hidrogênio para diferenciar os sinais provenientes do tecido adiposo, MM e água corporais, e o exame pode ser feito em menos de três minutos, porém, ainda não há validação suficiente com outros métodos.

Desse modo, a RNM é um método não invasivo, rápido e preciso, porém de custo muito elevado, com tecnologia altamente especializada e pouco disponível, mesmo em centros de pesquisa, fazendo com que se torne pouco utilizado para avaliação da composição corporal.

► *Outros métodos*

Outros métodos também utilizados na avaliação da composição corporal, embora em menor escala que os citados anteriormente, devem ser considerados conforme disponibilidade do laboratório de pesquisa e objetivo do estudo em questão.

A hidrometria ou técnica de diluição se propõe a avaliar a ACT pela utilização de isótopos de oxigênio ou hidrogênio, com o deutério. O método consiste na ingestão ou infusão de um isótopo que, após um período de equilíbrio, é mensurado em fluidos orgânicos tais como saliva, urina e sangue e, a partir da distribuição e concentração, pode-se estimar a MM a partir da ACT, seguindo o pressuposto de uma hidratação constante da MLG e, por conseguinte, calcular a MG. O isótopo de água marcada deve

se distribuir, universal e somente, na água corporal, não deve ser tóxico ou metabolizável; o emprego de outro traçador, como o brometo de sódio, é capaz de estimar a água extracelular, enquanto o uso de água duplamente marcada, além de mensurar a ACT, pode estimar o gasto energético diário. Apesar de ser relativamente simples, tem seu uso limitado em estudos com grande número de indivíduos e, pelo fato de considerar a taxa de hidratação constante da MLG, apresenta tendência a superestimar a ACT entre 1 e 5%.

A pletismografia por deslocamento de ar utiliza o mesmo fundamento da pesagem hidrostática, apenas substituindo o meio líquido pelo ar, sendo medida a densidade corporal por meio do deslocamento de ar dentro de uma câmara fechada (Bod Pod®) e ajustada pelo volume de ar pulmonar. Assim, a partir da densidade corporal, estima-se a MG. O método apresenta excelente correlação com a pesagem hidrostática para o percentual de MG, além disso, é inócuo, de realização rápida, porém de alto custo e com tendência a superestimar a MG quando comparado à DEXA e aos modelos 4C.

O uso do *scanner* fotônico tridimensional é recente; trata-se de um aparelho capaz de produzir imagens digitais tridimensionais de um objeto ou do corpo humano e, assim, estimar medidas e volumes. Nos poucos estudos realizados, o volume corporal, as circunferências e o percentual de gordura foram superestimados quando comparados à antropometria e à pesagem hidrostática; nas imagens obtidas pelo *scanner*, observou-se que, em homens, o IMC se associa mais com as circunferências do tórax e da cintura, enquanto em mulheres, com a do quadril e a do busto. O método oferece uma nova ferramenta que pode ser útil em estudos epidemiológicos, das formas corporais e, consequentemente, da distribuição da gordura.

Outra nova tecnologia utilizada na avaliação da gordura corporal é a interactância “quase” infravermelha, baseada na absorção e reflexão da luz através da densidade óptica; nesse princípio, a gordura seria capaz de absorver a luz enquanto a MM a refletiria. Assim, seria possível indicar a composição corporal de determinada região na qual o aparelho estivesse colocado e, a partir de equações, estimar a gordura corporal total. No entanto, estudos de validação ainda são necessários.

A análise de ativação de nêutrons *in vivo* (IVNA) é usada para avaliar a composição corporal em nível atômico, com base nas reações nucleares, capaz de estimar todos os principais elementos encontrados no corpo humano. Equipamentos de

análise de atividade gama são usados para quantificar o cálcio (TBCa) e o nitrogênio corporais (TBN): basicamente, todo o cálcio corporal está localizado nos ossos e sua avaliação é representativa da massa óssea corporal; por sua vez, o TBN é representativo da massa proteica e, consequentemente, da massa muscular e MM, além de ser capaz de avaliar o estado nutricional em indivíduos doentes; a variabilidade da TBCa e da TBN é de 1 a 2% e de 3 a 4%, respectivamente, enquanto a dose de radiação necessária para as medidas é elevada para a TBCa (> 3 mSv) e baixa para a TBN ($< 0,3$ mSv). O potássio corporal total (TBK) é utilizado para avaliar a MLG partindo do princípio de que o potássio é um íon, principalmente intracelular, e por meio de sua mensuração se consegue estimar a massa celular corporal (BCM) e, por conseguinte, a MM. Uma proporção pequena do potássio é de isótopos radioativos (^{40}K) e com distribuição relativamente constante para a MLG, 60 mmol/kg e 66 mmol/kg para mulheres e homens, respectivamente. Assim, por intermédio de um contador de radiação consegue-se avaliar o TBK. Embora seja menos frequente também é possível avaliar outros elementos, como o sódio, o cloro e o fósforo, por exemplo. Apesar da utilidade e da aplicação em modelos multicomponentes, do custo extremamente elevado, da necessidade de infraestrutura e pessoal especializados e da exposição à radiação, a IVNA está disponível em poucos centros de pesquisa especializados em estudos de avaliação da composição corporal.

Avaliação da composição corporal em situações especiais

Alguns grupos de indivíduos merecem considerações diferenciadas no que tange à avaliação da composição corporal e, entre eles, destacam-se idosos, crianças e adolescentes, grupos étnicos, gestantes, pacientes em tratamento para perda de peso e atletas. Nesses indivíduos, pressupostos básicos necessários para diversos métodos são quebrados, tais como grau de hidratação da MLG e composição da MM.

Os indivíduos apresentam diversas mudanças na composição corporal com o passar dos anos e, entre os idosos, há perda de massa muscular, redução da massa óssea e aumento de centralização da gordura corporal. A composição da MLG é heterogênea e composta por proteína, água e minerais, como descrito anteriormente. Métodos como BIA, pesagem hidrostática e antropometria supõem que a MLG apresente hidratação constante, em torno de 73%; porém, em idosos ela está reduzida, da mesma maneira que

a mineralização, entre 50 e 70 anos, decresce 1% ao ano. A perda de massa e força musculares ocorre normalmente no processo de envelhecimento, representando a maior alteração na composição da MLG e sendo de grande importância na incidência de comorbidades nos idosos; entre as possíveis causas da redução da massa muscular encontram-se a redução da atividade física e da ingestão proteica, anormalidades endócrinas (alterações em esteroides sexuais e hormônio do crescimento), ação da atividade inflamatória sistêmica subclínica e diminuição da estimulação neuronal sobre a musculatura. Em relação à gordura corporal, observa-se aumento progressivo da MG até por volta dos 60 anos, quando começa a declinar e, paralelamente ao aumento da MG, há redução da gordura subcutânea, o que significa maior concentração da gordura na região troncular e em depósitos ectópicos; dessa maneira, idosos, mesmo sem alteração do peso, apresentam maior percentual de gordura corporal se comparados a adultos com o mesmo IMC. Da mesma maneira que a MLG e a MG sofrem mudanças, distribuição da água corporal é alterada, visto que há redução da massa celular total e, consequentemente, da água intracelular, com aumento proporcional da água extracelular. Além das particularidades inerentes ao envelhecimento, discute-se também que os estudos de composição corporal realizados em idosos podem apresentar falha metodológica de seleção, chamada “efeito sobrevivência”, na qual a composição corporal “menos favorável” estaria sub-representada na amostra. Outro ponto que deve ser considerado é que, em idosos, a massa muscular apendicular e a proporção de MLG estão mais relacionadas com as doenças, tais como doenças respiratórias e neoplasias, do que com a MG corporal. Entre os métodos mais indicados na avaliação de idosos, destacam-se os de imagem, como a TC e a RNM, e a DEXA, todavia a BIA pode ser utilizada, mas com equações especiais para idosos ou técnicas alternativas, como a análise de vetor.

Partindo-se do pressuposto de que criança não é um adulto pequeno, a avaliação da composição corporal em crianças e adolescentes também merece considerações especiais. De fato, o próprio crescimento, por si, já altera a composição corporal, havendo a influência dos esteroides sexuais durante a puberdade. Portanto, até o final da adolescência, o indivíduo é considerado “quimicamente” imaturo. Em termos gerais, em crianças e adolescentes, a MLG apresenta maior hidratação e menor quantidade de minerais se comparada à dos adultos. Logo, as suposições utilizadas pelos métodos não são válidas para esse grupo. Em relação às medidas antropométricas, existem gráficos

de IMC padronizados conforme sexo e faixa etária, divididos em percentis para o diagnóstico de sobre peso e obesidade. De modo semelhante, há tabelas para utilização das pregas cutâneas em crianças; e, ainda, há equações específicas para a aplicação da BIA, conforme a faixa etária. A DEXA tem sido considerada como método mais preciso para avaliação da composição corporal de crianças e adolescentes, porém, existe o inconveniente da exposição à radiação, mesmo que em doses extremamente pequenas.

Outro grupo que apresenta particularidades são as gestantes, por motivos óbvios de mudança corporal, especialmente em relação à água corporal, que aumenta no decorrer da gestação, e sua distribuição, na qual há predomínio da água extracelular sobre a intracelular, o inverso do observado em adultos saudáveis. A BIA e as medidas antropométricas são os métodos mais utilizados na avaliação de gestantes, sendo aplicadas equações específicas, obtidas a partir do acompanhamento de gestantes saudáveis. No entanto, a validação com métodos 4C não é possível, devido à exposição à radiação ou a isótopos radioativos.

Apesar de a antropologia rejeitar o conceito de raças, em termos de epidemiologia moderna as diferenças entre raças existem de fato e merecem ser consideradas. Em relação à composição corporal, no que tange a diferenças raciais, vale considerar que a maioria dos estudos é realizada com indivíduos caucasianos ou afro-americanos, então nem sempre os achados podem ser aplicados em populações de outras etnias. Em termos gerais, por exemplo, negros apresentam massas ósseas maiores e conteúdo proteico, diferenças na distribuição da adiposidade subcutânea e maior comprimento dos membros em relação ao tronco, o que resulta em maior densidade da MLG, que em modelos 2C levam à medida subestimada do percentual de gordura corporal. Indivíduos asiáticos, comparados a ocidentais, apresentam maior percentual de gordura corporal para um mesmo IMC; por outro lado, populações da Polinésia, comparadas a caucasianas, apresentam menor percentual de gordura corporal para um mesmo IMC. Desse modo, a utilização de equações em modelos 2C, bem como pontos de corte de IMC e circunferências corporais, devem ser diferenciados para grupos populacionais específicos, pois a generalização pode levar a erros na estimativa.

Considerações finais

Diante da atual pandemia que a obesidade se tornou nos últimos anos, o interesse pela quantificação da gordura corporal e sua distribuição é crescente; assim, a avaliação da composição corporal tem importante função no entendimento do papel da obesidade na associação com as comorbidades relacionadas. Por ser simples, o IMC é a medida usada para o diagnóstico e a classificação do excesso de gordura corporal; porém, não se trata de ferramenta adequada para avaliação individual, bem como não deveria ser generalizado. Outra maneira de diagnosticar a obesidade é a partir da determinação do percentual de gordura corporal, avaliado pelos métodos descritos anteriormente. Com isso, seria possível reduzir o erro estimado da utilização apenas do IMC (Tabela 3.2).

Outro aspecto que deve se levado em consideração na avaliação da composição corporal é a escolha do(s) método(s) a ser(em) utilizado(s), e, em geral, as equações disponíveis são válidas para indivíduos adultos saudáveis na faixa de IMC entre 17 e 34 kg/m². Na decisão devem-se considerar o objetivo do estudo, a logística, os recursos financeiros e humanos, além dos equipamentos disponíveis e os indivíduos a serem avaliados. Por exemplo, estudos epidemiológicos que englobam uma população só possibilitam a utilização de métodos de campo, como antropometria e BIA. Outro quesito a ser analisado é, conforme as características dos indivíduos, verificar se na literatura há equações preditivas validadas para estimar a composição corporal no grupo de interesse. Quando não houver, é mais adequada a utilização de métodos multicomponentes com maior acurácia; de maneira semelhante, os métodos multicomponentes são preferíveis em estudos longitudinais, nos quais se pretende avaliar mudanças na composição corporal após determinada intervenção. Em termos gerais, independentemente do método escolhido, a equipe deve ser treinada para minimizar os erros técnicos e as orientações, especialmente quanto à hidratação, que deve ser rigorosamente observada, além de sempre avaliar o coeficiente de variabilidade interexaminadores e intraexaminadores para o método escolhido.

Tabela 3.2 Diagnóstico de sobrepeso e obesidade com base no IMC (kg/m²).

Baixo peso	< 18,5
Normal	de 18,5 a 24,9
Sobrepeso	de 25 a 29,9
Obesidade grau 1	de 30 a 34,9

Obesidade grau 2	de 35 a 39,9
Obesidade grau 3	$\geq 40,0$

Em resumo, os métodos de avaliação da composição corporal vêm ganhando destaque e a incorporação de novas tecnologias, produzindo maior acurácia nas determinações. Com isso, novos aspectos vêm sendo descobertos na relação entre a composição corporal e as anormalidades decorrentes do acúmulo excessivo de gordura corporal ou da alteração entre a razão MG e MM corporais.

Bibliografia recomendada

- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic Syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23(5): 469-80.
- Andreoli A, Scalzo G, Masala S, Tarantino U, Guglielmi G. Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). *Radiol Med.* 2009; 114(2):286-300.
- Ardern CI, Janssen I, Ross R, Katzmarzyk PT. Development of health-related waist circumference thresholds within BMI categories. *Obes Res.* 2004; 12(7):1094-103.
- Baik I. Optimal cutoff points of waist circumference for the criteria of abdominal obesity: Comparison with the Criteria of the International Diabetes Federation. *Circ J* 2009; 73(11):2068-75.
- Bioelectrical Impedance Analysis-part II: Utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004; 23(6):1430-53.
- Björntorp P. International Textbook of Obesity. Chichester, UK; New York: Wiley; 2001.
- Bray GA. Determining body composition in Adults. In: Mulder JE, editor. Up To Date 2009. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
- Bray GA, Jablonski KA, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, Haffner S, Hanson RL *et al.* Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(5):1212-8.
- Chen YM, Ho SC, Lam SS, Chan SS. Validity of body mass index and waist circumference in the classification of obesity as compared to percent body fat in chinese middle-aged women. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30(6):918-25.
- Cheng TO. Lower body mass index cutoff is required for Chinese as a risk factor for coronary artery disease and other obesityrelated metabolic disorders. *Am J Clin Nutr.*

- 2004; 80(3):782; author reply 782-3.
- Chumlea NC, Kuczmarski RJ. Using a bony landmark to measure waist circumference. Am Diet Assoc. 1995 Jan; 95(1):12.
- Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? Nutr J. 2008; 7:26.
- Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, Sharifian A, Kelishadi R. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the National Survey of Risk Factors for Noncommunicable Diseases of Iran. Diabetes Care. 2009; 32(6):1092-7.
- Diabetes Prevention Program. Am J Clin Nutr. 2008; 87(5):1212-8.
- Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: Measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. Br J Nutr. 1974; 32(1):77-97.
- Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Health percentage body fat ranges: an Approach for developing guidelines based on body mass index. Am J Clin Nutr. 2000; 72(3):694-701.
- Goh VH, Tain CF, Tong TY, Mok HP, Wong MT. Are BMI and other anthropometric measures appropriate as indices for obesity? A study in an asian population. J Lipid Res. 2004; 45(10):1892-8.
- Han TS, Seidell JC, Currall JE, Morrison CE, Deurenberg P, Lean ME. The influence of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997; 21(1):83-9.
- Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: Prevalence study in a random sample. BMJ. 1995; 311(7017):1401-5.
- Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference as a screening tool for cardiovascular risk factors: Evaluation of receiver operating characteristics (ROC). Obes Res. 1996; 4(6):533-47.
- Heyward VH, Wagner DR. Applied body composition assessment. 2nd ed. Champaign Ill; Leeds: Human Kinetics; 2004.
- Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. B J Nutr. 1978; 40(3):497-504.
- Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. Med Sci Sports Exerc. 1980; 12(3):175-81.
- Korth O, Bosy-Westphal A, Zschoche P, Gluer CC, Heller M, Muller MJ. Influence of methods used in body composition analysis on the prediction of resting energy expenditure. Eur J Clin Nutr. 2007; 61(5):582-9.

- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM *et al.* Bioelectrical impedance analysis-part I: Review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004; 23(5):1226-43.
- Kyle UG, Genton L, Pichard C. Body Composition: What's new? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002; 5(4):427-33.
- Kurpad SS, Tandon H, Srinivasan K. Waist circumference correlates better with body mass index than waist-to-hip ratio in asian indians. *Natl Med J India*. 2003; 16(4):189-92.
- Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, Altomare F, Sorge R, Casalino *et al.* Body composition during normal pregnancy: Reference ranges. *Acta Diabetol*. 2003; 40(Suppl 1):S225-32.
- Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, Di Pierro G, Menghini S, Magnani *et al.* Maternal body composition at term gestation and birth weight: Is there a link? *Acta Diabetol*. 2003; 40(Suppl 1):S222-4.
- Lear SA, James PT, Ko GT, Kumanyika S. Appropriateness of waist circumference and waist-to-hip ratio cutoffs for different ethnic groups. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64(1):42-61.
- Lee S, Kuk JL, Hannon TS, Arslanian SA. Race and gender differences in the relationships between anthropometrics and abdominal fat in youth. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(5):1066-71.
- Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11(5):566-72.
- MacNeil JA, Boyd SK. Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys*. 2007; 29(10):1096-105.
- Monteiro AB, Fernandes Filho J. Análise da composição corporal: uma revisão de métodos. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2002; 4(1):80-92.
- Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293(2):E444-52.
- Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: Overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64(1):2-5.
- Norgan NG. Laboratory and field measurements of body composition. *Public Health Nutr*. 2005; 8(7A):1108-22.
- Norgan NG, Jones PR. Human body composition techniques. *Ann Hum Biol*. 1979; 6(3):285.
- Parikh RM, Joshi SR, Pandia K. Index of central obesity is better than waist circumference in defining Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;

7(6):525-7.

- Pietrobelli A, Peroni DG, Faith MS. Pediatric body composition in clinical studies Which methods in which situations? *Acta Diabetol*. 2003; 40(Suppl 1):S270-3.
- Pietrobelli A, Tato L. Body composition measurements: from the past to the future. *Acta Paediatr Suppl*. 2005; 94(448):8-13.
- Plank LD. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005; 8(3):305-9.
- Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev*. 2001; 2(3):141-7.
- Rezende F, Rosado L, Franceschinni S, Rosado G, Ribeiro R, Marins JC. Critical revision of the available methods for evaluate the body composition in population-based and clinical studies. *Arch Latinoam Nutr*. 2007; 57(4):327-34.
- Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat: Advantages of ultrasonography. *Obes Res*. 2003; 11(12):1488-94.
- Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Kohlmann O, Jr., Ajzen S, Ribeiro AB, Zanella MT *et al*. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2001; 38(3 Pt 2):713-7.
- Roche AF, Heymsfield S, Lohman TG. Human body composition. Champaign, Ill. Leeds: Human Kinetics; 1996.
- Rudolf MC, Walker J, Cole TJ. What is the best way to measure waist circumference? *Int J Pediatr Obes*. 2007; 2(1):58-61.
- Shen W, Chen J. Application of imaging and other noninvasive techniques in determining adipose tissue mass. *Methods Mol Biol*. 2008; 456:39-54.
- Solomons NW, Kumanyika S. Implications of racial distinctions for body composition and its diagnostic assessment. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(6):1387-9.
- Taicher GZ, Tinsley FC, Reiderman A, Heiman ML. Quantitative magnetic resonance (QMR) method for bone and wholebody-composition analysis. *Anal Bioanal Chem*. 2003; 377(6):990-1002.
- Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dualenergy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 years. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(2):490-5.
- Tsitsilonis S, Vlachos IS, Bampali A, Revenas K, Votteas V, Perrea DN. Sonographic measurements of subcutaneous fat in obese individuals may correlate better with peripheral artery disease indices. *J Clin Ultrasound*. 2009; 37(5):263-9.
- Wagner DR, Heyward VH. Techniques of body composition assessment: a Review of laboratory and field methods. *Res Q Exerc Sport*. 1999; 70(2):135-49.
- Woodrow G. Body composition analysis techniques in the aged adult: Indications and

limitations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009; 12(1):8-14.

World Health Organization. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity.* Geneva: World Health Organization 1997.

Virtanen KA, Iozzo P, Hallsten K, Huupponen R, Parkkola R, Janatuinen *Tet al.* Increased fat mass compensates for insulin resistance in abdominal obesity and type 2 diabetes: a positron-emitting tomography study. *Diabetes.* 2005; 54(9):2720-6.

Vlachos IS, Hatzioannou A, Perelas A, Perrea DN. Sonographic assessment of regional adiposity. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189(6): 1545-53.

Epidemiologia da Obesidade em Adultos no Brasil e no Mundo

Sandra Roberta G. Ferreira Vivolo e Flávio Sarno

Introdução

Tanto a quantidade como a distribuição da adiposidade corporal devem ser adequadamente mensuradas para a obtenção de informações fidedignas visando avaliar riscos à saúde de indivíduos e populações. A adiposidade pode ser avaliada de diversos modos (medidas antropométricas, impedância bioelétrica, densitometria, tomografia computadorizada, ultrassonografia, ressonância magnética), cada um com suas vantagens e limitações. Algumas técnicas são mais onerosas e requerem equipamento complexo e treinamento, limitando seu emprego em larga escala como ocorre nos estudos populacionais.

Comumente, em estudos epidemiológicos, os diagnósticos do excesso de peso e da obesidade são realizados por meio do índice de massa corporal (IMC), calculado pela razão entre o peso (em quilogramas) e o quadrado da altura (em metros). Apesar das limitações para indicar a localização da adiposidade, avaliar diferentes estruturas corporais e não considerar as variações que ocorrem no organismo com a idade, o IMC permanece como a ferramenta mais simples, prática e menos onerosa na determinação do estado nutricional, principalmente quando é necessária a avaliação de grandes amostras populacionais.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, valores de IMC iguais ou superiores a 25 kg/m^2 caracterizam excesso de peso e obesidade a partir de 30 kg/m^2 .

Convém assinalar que estudos epidemiológicos conduzidos em diversas regiões do mundo com finalidade de avaliar prevalências ou tendências de ganho de peso

populacional frequentemente são baseados em medidas de peso e altura autorreferidas pelos participantes. A validação dessas informações já foi testada, havendo amplas evidências de que, em geral, podem ser utilizadas com este intuito.

Prevalências de excesso de peso e obesidade

► Brasil

Apesar de existirem diversos estudos brasileiros sobre a frequência de excesso de peso e obesidade, a maioria das amostras não é representativa e corresponde a distintos grupos populacionais, com abrangência geográfica restrita e abordagens diversas na análise dos dados. Neste capítulo, foram selecionados os estudos que melhor refletem a prevalência de excesso de peso e obesidade no país como um todo.

Assim, são apresentados os dados mais recentes relativos às pesquisas conduzidas no Brasil que avaliaram as prevalências de excesso de peso e obesidade em adultos: o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2013, realizado nas capitais dos estados brasileiros e no Distrito Federal (Brasil, 2013), e a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008-2009, de abrangência nacional, realizada entre as regiões urbanas e rurais (Brasil, 2010).

Para avaliar tendências, os dados do Vigitel de 2013 são comparados com os dados da mesma pesquisa desde 2006. A POF 2008-2009 é comparada com a de 2002-2003, com o Estudo Nacional sobre Despesa Familiar (ENDEF) de 1974-1975, pesquisa de âmbito nacional à exceção dos domicílios da área rural da região Norte e Centro-Oeste, e com a Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PNSN) de 1989, também de âmbito nacional, à exceção dos domicílios da área rural da região Norte.

■ *Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico – Vigitel 2013*

O Vigitel, implantado no Brasil em 2006, tem como objetivo monitorar as frequências e as distribuições de fatores de risco e proteção para doenças crônicas não transmissíveis nas capitais dos 26 estados e no Distrito Federal, por meio de entrevistas por telefone (as informações são fornecidas pelos participantes, ou seja,

autorreferidas), em amostras probabilísticas da população adulta (igual ou maior de 18 anos), residente em domicílios servidos por linhas fixas de telefone em cada cidade.

O sistema estabelece um tamanho amostral mínimo de aproximadamente 2 mil indivíduos em cada cidade para estimar com coeficiente de confiança de 95% e erro máximo de cerca de 3 pontos percentuais a frequência de qualquer fator de risco na população adulta (mais detalhes dos aspectos metodológicos utilizados pelo sistema podem ser obtidos na publicação oficial, Brasil, 2013). No ano de 2013, foram entrevistados 52.929 indivíduos, sendo 61,7% do sexo feminino.

○ Excesso de peso

No conjunto das 27 cidades, a frequência de excesso de peso foi de 50,8%, sendo maior entre homens (54,7%) do que entre mulheres (47,4%). A frequência de adultos com excesso de peso variou entre 41,7% em São Luís e 54,9% em Cuiabá. As maiores frequências de excesso de peso foram observadas, no caso de homens, em Porto Alegre (62,1%), Macapá (60,8%) e João Pessoa (59,3%) e, para as mulheres, em Manaus (52,0%), Cuiabá (51,0%) e Campo Grande (50,9%). As menores frequências de excesso de peso ocorreram, entre homens, em São Luís (44,5%), Belo Horizonte (48,4%) e Salvador (48,9%), e, entre mulheres, em São Luís (39,4%), Palmas (40,1%) e Florianópolis (41,4%) (Tabela 4.1).

Em ambos os sexos, a frequência dessa condição tende a aumentar com a idade, até os 54 anos em homens e 64 anos em mulheres. No sexo feminino, a frequência de excesso de peso diminui uniformemente com o aumento do nível de escolaridade (Tabela 4.2).

○ Obesidade

No conjunto das 27 cidades, a frequência de adultos obesos foi de 17,5% e variou entre 13,2% em São Luís e 22,4% em Cuiabá. As maiores frequências de obesidade foram observadas, no caso de homens, em Macapá (22,8%), Cuiabá (21,9%) e Rio de Janeiro (21,1%) e, no caso de mulheres, em Cuiabá (22,8%), Campo Grande (20,5%) e Rio de Janeiro (20,3%). As menores frequências de obesidade ocorreram, entre homens, em São Luís (12,3%), Salvador (13,1%) e Belo Horizonte (13,7%) e, entre mulheres, em Palmas (13,1%), São Luís (13,9%) e Macapá (14,2%) (Tabela 4.3).

Tabela 4.1 Percentual de adultos com excesso de peso, por sexo, segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal* (Vigitel, 2013).

Capitais/Distrito Federal	Total	Masculino	Feminino
Aracaju	49,1	50,4	48,1
Belém	51,1	55,0	47,8
Belo Horizonte	47,3	48,4	46,3
Boa Vista	49,5	52,9	46,3
Campo Grande	52,9	55,2	50,9
Cuiabá	54,9	59,0	51,0
Curitiba	52,6	57,7	48,3
Florianópolis	48,6	56,5	41,4
Fortaleza	51,3	54,2	48,8
Goiânia	47,5	51,2	44,3
João Pessoa	51,3	59,3	44,7
Macapá	51,9	60,8	43,6
Maceió	52,5	58,4	47,7
Manaus	53,0	54,1	52,0
Natal	52,6	55,8	50,0
Palmas	48,3	57,0	40,1
Porto Alegre	54,1	62,1	47,5
Porto Velho	52,9	57,0	48,5
Recife	50,7	52,9	48,9
Rio Branco	52,6	57,1	48,5
Rio de Janeiro	53,1	57,9	49,1
Salvador	47,1	48,9	45,7
São Luís	41,7	44,5	39,4
São Paulo	51,1	54,9	47,7
Teresina	49,1	54,6	44,6

Vitória	48,6	52,6	45,2
Distrito Federal	49,0	54,9	43,9
Total	50,8	54,7	47,4

*Percentual ponderado para ajustar a distribuição sociodemográfica da amostra Vigitel à distribuição da população adulta da cidade projetada para o ano de 2013. Adaptada da referência Brasil, 2013.

Tabela 4.2 Percentual de indivíduos com excesso de peso no conjunto da população adulta das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal, por sexo, e segundo idade e escolaridade* (Vigitel, 2013).

	Total	Masculino	Feminino
Idade (anos)			
18 a 24	29,7	34,6	24,4
25 a 34	45,3	52,7	38,0
35 a 44	56,4	63,3	50,9
45 a 54	60,7	65,9	56,6
55 a 64	62,7	62,2	63,0
65 ou mais	56,3	54,6	57,4
Escalaridade (anos de estudo)			
0 a 8	58,1	57,8	58,3
9 a 11	47,3	50,4	44,5
12 ou mais	45,5	56,9	36,6
Total	50,8	54,7	47,4

*Percentual ponderado para ajustar a distribuição sociodemográfica da amostra Vigitel à distribuição da população adulta da cidade projetada para o ano de 2013. Adaptada da referência Brasil, 2013.

No sexo masculino, a frequência da obesidade aumenta em quase 3 vezes da faixa etária de 18 a 24 anos para a faixa de 55 a 64 anos, declinando após esta idade; entre mulheres, praticamente sextuplica entre as mesmas faixas etárias, declinando após os 64 anos. Esta frequência tende a diminuir com o aumento do nível de escolaridade no sexo feminino (Tabela 4.4).

■ *Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009*

A POF visa principalmente mensurar as estruturas de consumo, dos gastos, dos rendimentos e parte da variação patrimonial das famílias. Além disso, visando à avaliação do perfil nutricional da população, foram tomadas as medidas antropométricas de cada um dos moradores de todos os domicílios visitados durante o período da entrevista, segundo a metodologia específica em função da idade, para todos os domicílios com entrevistas realizadas pela POF. Foram realizadas cerca de 337.000 medições em 188.461 pessoas, considerando todas as medidas em conjunto.

A POF adotou um plano amostral denominado conglomerado em dois estágios, com estratificações geográfica e estatística das unidades primárias de amostragem que correspondem aos setores da base geográfica do Censo Demográfico 2000, a partir da estrutura oferecida pela amostra mestra desenhada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o Sistema Integrado de Pesquisas Domiciliares e construção (mais detalhes dos aspectos metodológicos utilizados pela POF podem ser obtidos na publicação oficial, Brasil, 2010). O tamanho da amostra foi de 4.696 setores, correspondendo a um número esperado de 59.548 domicílios entrevistados.

Tabela 4.3 Percentual de adultos com obesidade, por sexo, e segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal* (Vigitel, 2013).

Capitais/Distrito Federal	Total	Masculino	Feminino
Aracaju	17,1	15,4	18,4
Belém	15,8	15,9	15,7
Belo Horizonte	14,6	13,7	15,4
Boa Vista	17,3	18,4	16,3
Campo Grande	17,7	14,6	20,5
Cuiabá	22,4	21,9	22,8
Curitiba	17,6	18,8	16,6
Florianópolis	15,4	16,4	14,6
Fortaleza	18,1	19,4	17,0
Goiânia	16,3	18,0	14,9

João Pessoa	17,0	15,3	18,3
Macapá	18,3	22,8	14,2
Maceió	18,4	18,8	18,1
Manaus	18,8	18,0	19,5
Natal	16,6	18,2	15,2
Palmas	16,8	20,8	13,1
Porto Alegre	17,7	18,5	17,1
Porto Velho	17,8	19,2	16,3
Recife	18,0	16,4	19,2
Rio Branco	18,1	16,7	19,3
Rio de Janeiro	20,7	21,1	20,3
Salvador	14,9	13,1	16,3
São Luís	13,2	12,3	13,9
São Paulo	17,9	17,5	18,2
Teresina	16,2	18,1	14,6
Vitória	16,1	15,9	16,3
Distrito Federal	15,0	15,7	14,4
Total	17,5	17,5	17,5

*Percentual ponderado para ajustar a distribuição sociodemográfica da amostra Vigitel à distribuição da população adulta da cidade projetada para o ano de 2013. Adaptada da referência Brasil, 2013.

Tabela 4.4 Percentual de indivíduos com obesidade no conjunto da população adulta das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal, por sexo, e segundo idade e escolaridade* (Vigitel, 2013).

	Total	Masculino	Feminino
Idade (anos)			
18 a 24	6,3	8,1	4,4
25 a 34	15,0	16,4	13,7
35 a 44	20,1	22,2	18,4

45 a 54	22,5	21,9	23,0
55 a 64	24,4	22,3	25,9
65 ou mais	20,2	16,5	22,6
Escolaridade (anos de estudo)			
0 a 8	22,3	19,9	24,4
9 a 11	15,1	15,2	15,1
12 ou mais	14,3	17,5	11,8
Total	17,5	17,5	17,5

*Percentual ponderado para ajustar a distribuição sociodemográfica da amostra Vigitel à distribuição da população adulta da cidade projetada para o ano de 2013. Adaptada da referência Brasil, 2013.

○ Excesso de peso e obesidade

Excesso de peso foi diagnosticado em cerca de metade da população e o de obesidade em 12,5% dos homens e em 16,9% das mulheres. Tanto o excesso de peso como a obesidade aumentam de frequência com a idade até a faixa etária de 45 a 54 anos em homens, e 55 a 64 anos em mulheres, declinando nas idades subsequentes (Tabela 4.5).

Em homens, excesso de peso e obesidade foram mais frequentes nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste do que no Norte e no Nordeste. Em cada região, estas características foram mais frequentes em domicílios urbanos do que rurais. Em mulheres, as diferenças segundo a região e a situação de domicílio foram menos marcantes, com exceção da maior prevalência de excesso de peso e de obesidade na região Sul em relação às demais do país (Tabela 4.6).

As frequências de excesso de peso e de obesidade aumentaram de acordo com o rendimento monetário no sexo masculino, com razões de prevalências entre classes extremas de renda (a classe com menor [1/4 salário mínimo] e maior [> 5 salários mínimos] rendimento monetário mensal familiar *per capita*) de 2 e 3 vezes, respectivamente. No sexo feminino, a relação do excesso de peso e da obesidade com a renda familiar foi curvilínea, sendo as maiores prevalências observadas nas classes intermediárias de renda (Tabela 4.7).

■ Tendências

○ Vigitel 2006-2013

Os resultados apresentados nesta parte devem ser vistos com cautela. Em face da série histórica ainda relativamente limitada do sistema (período máximo de 8 anos), variações temporais que não tenham sido uniformes ao longo do período (aumento seguido de declínio ou declínio seguido de aumento) tendem a não ser detectadas pelos critérios utilizados. Essas tendências somente poderão ser estudadas com a subdivisão do período total de vigência do Vigitel em intervalos menores de tempo, o que dependerá da continuidade do sistema.

Tabela 4.5 Prevalência de excesso de peso e obesidade por sexo, na população com 20 anos ou mais, segundo a idade – Brasil no período de 2008 a 2009*.

Idade (anos)	Total	Masculino	Feminino
Excesso de peso			
20 a 24	27,3	30,2	24,2
25 a 29	38,2	42,5	33,9
30 a 34	47,3	52,7	42,2
35 a 44	52,8	55,8	50,0
45 a 54	58,3	58,7	58,0
55 a 64	60,7	58,0	63,0
65 a 74	56,2	52,2	59,5
75 ou mais	48,6	43,9	51,9
Total	49,0	50,1	48,0
Obesidade			
20 a 24	5,6	5,1	6,1
25 a 29	9,7	9,3	10,0
30 a 34	13,1	12,9	13,3
35 a 44	15,6	13,6	17,4
45 a 54	19,3	16,8	21,5
55 a 64	21,3	15,9	26,0

65 a 74	17,9	12,4	22,4
75 ou mais	15,8	11,9	18,6
Total	14,8	12,5	16,9

*Adaptada da referência Brasil, 2010.

Tabela 4.6 Prevalência de excesso de peso e obesidade, na população com 20 anos ou mais, por sexo e situação de domicílio, segundo as grandes regiões – Brasil no período de 2008 a 2009.*

Grandes regiões	Masculino			Feminino		
	Total	Situação do domicílio		Total	Situação do domicílio	
		Urbano	Rural		Urbano	Rural
Excesso de peso						
Norte	47,7	50,4	40,9	46,7	46,5	47,4
Nordeste	42,9	47,1	32,2	46,0	46,8	43,5
Sudeste	52,4	53,5	41,3	48,5	48,4	50,2
Sul	56,8	58,1	50,6	51,6	50,9	56,1
Centro-Oeste	51,0	51,8	45,7	45,6	44,7	53,3
Brasil	50,1	52,4	38,8	48,0	48,0	47,9
Obesidade						
Norte	10,6	11,6	7,9	15,2	15,1	15,5
Nordeste	9,9	11,5	5,7	15,2	15,6	13,8
Sudeste	13,0	13,1	11,4	17,5	17,4	18,4
Sul	15,9	16,4	13,8	19,6	19,3	21,2
Centro-Oeste	13,3	13,4	12,1	16,3	16,0	18,8
Brasil	12,5	13,2	8,8	16,9	17,0	16,5

*Adaptada da referência Brasil, 2010.

A frequência de excesso de peso e de obesidade aumentaram em média,

respectivamente, em 1,3 pp (pontos percentuais) e 0,8 pp ao ano. Os resultados encontrados na análise estratificada por sexo confirmam, em homens e mulheres, a tendência no período do aumento da frequência do excesso de peso e da obesidade (Tabela 4.8).

○ ENDEF (1974-1975), PNSN (1989), POF (2002-2003) e POF (2008-2009)

Todas as estimativas calculadas para os 3 primeiros estudos foram padronizadas para a distribuição etária da população na POF 2008-2009, empregando-se sempre o método da padronização direta. Assim, variações na prevalência de indicadores observadas entre os três – para o conjunto da população ou para estratos dessa população, como homens da região Norte ou mulheres do primeiro quinto de renda – são independentes de mudanças na distribuição etária.

Tabela 4.7 Prevalência de excesso de peso e obesidade, na população com 20 anos ou mais, por sexo, e segundo classes de rendimento monetário mensal familiar *per capita* – Brasil no período de 2008 a 2009.*

Salários mínimos	Masculino		Feminino	
	Excesso de peso	Obesidade	Excesso de peso	Obesidade
Até 1/4	30,9	5,5	43,8	15,1
1/4 a 1/2	37,0	6,9	44,2	14,6
1/2 a 1	43,7	9,6	47,8	16,3
1 a 2	51,5	13,3	49,9	18,0
2 a 5	58,7	16,1	49,1	18,1
Mais de 5	63,2	17,1	45,7	15,8

*Adaptada da referência Brasil, 2010.

As prevalências de excesso de peso e de obesidade aumentam continuamente ao longo dos quatro estudos nos dois sexos. Nos 34 anos decorridos de 1974-1975 a 2008-2009, a prevalência de excesso de peso em adultos aumentou em quase 3 vezes no sexo masculino e em quase 2 no sexo feminino. No mesmo período, a prevalência de obesidade aumentou em mais de 4 vezes em homens e em mais de 2 em mulheres

(Tabela 4.9).

Aumentos contínuos nas prevalências do excesso de peso e da obesidade entre homens ocorrem em todas as regiões brasileiras. Em mulheres, as prevalências de excesso de peso e de obesidade também aumentaram continuamente na região Nordeste. Nas demais regiões, a tendência de aumento é interrompida de 1989 a 2002-2003, mas retorna em 2008-2009 (Tabela 4.10).

Essas prevalências aumentaram continuamente em todos os estratos de renda para a população adulta masculina e para as mulheres pertencentes aos 2 primeiros quintos da distribuição da renda. Para aquelas pertencentes aos 3 quintos superiores da distribuição da renda, a tendência de aumento é interrompida de 1989 a 2002-2003, mas retornou em 2008-2009 (Tabela 4.11).

► Mundo

Os dados de prevalência de excesso e obesidade em diversos países estão dispersos em vários artigos da literatura. Assim, utilizamos como referência para esta parte do capítulo o estudo recentemente publicado que avaliou as prevalências globais, regionais e nacionais de excesso de peso e obesidade entre 1980 e 2013 (Ng e cols., 2014). Este estudo tem por base o *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors* (GBD), esforço científico e sistemático para quantificar a magnitude comparativa da perda de saúde devido a doenças, lesões e fatores de risco por idade, sexo e geografia de pontos específicos no tempo (Murray, 2012).

Tabela 4.8 Variação temporal da frequência de excesso de peso e de obesidade (%) no conjunto da população adulta das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal entre 2006 e 2013, segundo sexo (Vigitel, 2006 a 2013).

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Variação anual média (pontos percentuais)*
Excesso de peso									
Homens	47,5	48,8	49,8	50,2	52,4	53,4	54,5	54,7	1,10
Mulheres	38,5	38,7	40,7	42,4	44,6	44,9	48,1	47,4	1,47

Ambos	42,6	43,4	44,9	46,0	48,2	48,8	51,0	50,8	1,30
Obesidade									
Homens	11,4	13,6	13,4	13,9	14,4	15,5	16,5	17,5	0,76
Mulheres	12,1	13,1	13,9	14,7	15,6	16,5	18,2	17,5	0,86
Ambos	11,8	13,3	13,7	14,3	15,1	16,0	17,4	17,5	0,82

*Corresponde ao coeficiente da regressão linear do valor do indicador sobre o ano do levantamento.
Adaptada da referência Brasil, 2013.

Tabela 4.9 Prevalência de excesso de peso e obesidade na população com 20 ou mais anos de idade, por sexo – Brasil nos períodos de 1974 a 1975, 1989, 2002 a 2003 e 2008 a 2009.

Anos	Masculino	Feminino
Excesso de peso		
1974-1975*	18,5	28,7
1989**	29,9	41,4
2002-2003	41,4	40,9
2008-2009	50,1	48,0
Obesidade		
1974-1975*	2,8	8,0
1989**	5,4	13,2
2002-2003	9,0	13,5
2008-2009	12,4	16,9

Prevalência padronizada segundo a distribuição etária, em cada sexo, da população adulta brasileira em 2008-2009. *Exclusive as áreas rurais das regiões Norte e Centro-Oeste. **Exclusive a área rural da região Norte. Adaptada da referência Brasil, 2010.

De forma global, entre 1980 e 2013, a prevalência do excesso de peso aumentou de 28,8 para 36,9% em homens e de 29,8 para 38,0% em mulheres, passando de 857 milhões para 2,1 bilhões de indivíduos e se tornando, dessa maneira, um dos principais problemas de saúde pública no mundo.

Esses aumentos foram registrados em países desenvolvidos e em desenvolvimento,

mas com diferentes padrões sexuais. Nos países desenvolvidos, mais homens do que mulheres estavam acima do peso e obesos, enquanto naqueles em desenvolvimento, sobre peso e obesidade foram mais prevalentes em mulheres do que em homens, e essa associação persistiu ao longo do tempo. As taxas de obesidade vêm aumentando em ambas as classificações de países e, em 2013, sua prevalência foi maior em mulheres do que em homens. A taxa de aumento de sobre peso e obesidade foi maior entre 1992 e 2002 e desacelerou na última década, especialmente nos países desenvolvidos.

Tabela 4.10 Prevalência de excesso de peso e obesidade na população com 20 ou mais anos de idade, por sexo e grandes regiões – Brasil nos períodos de 1974 a 1975, 1989, 2002 a 2003 e 2008 a 2009.

Anos	Masculino					Feminino				
	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-oeste	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-oeste
Excesso de peso										
1974-75*	21,5	11,1	21,3	23,0	17,9	23,8	19,5	32,4	36,6	25,1
1989**	33,1	20,4	32,2	37,0	30,1	38,9	31,6	45,9	47,3	38,1
2002-03	36,2	33,0	44,9	46,6	43,9	35,6	39,0	41,9	44,8	38,1
2008-09	47,7	42,9	52,4	56,8	51,0	46,7	46,0	48,5	51,6	45,0
Obesidade										
1974-75*	3,6	1,3	3,2	4,1	2,7	6,4	4,4	9,2	11,5	7,1
1989**	6,3	2,5	6,1	8,1	5,1	11,1	8,0	15,2	17,5	11,1
2002-03	7,7	6,7	10,3	10,2	8,8	10,7	11,2	14,6	15,7	11,0
2008-09	10,6	9,9	13,0	15,9	13,3	15,2	15,2	17,4	19,6	16,0

Prevalência padronizada segundo a distribuição etária, em cada sexo, da população adulta brasileira em 2002-2003. *Exclusive as áreas rurais das regiões Norte e Centro-Oeste. **Exclusive a área rural da região Norte. Adaptada da referência Brasil, 2010.

Tabela 4.11 Prevalência de excesso de peso e obesidade na população com 20 ou mais anos de idade, por sexo e quintos do rendimento total e variação patrimonial mensal familiar *per capita* – Brasil nos períodos de 1974 a 1975, 1989, 2002 a 2003 e 2008 a 2009.

Anos	Masculino					Feminino				
	1º	2º	3º	4º	5º	1º	2º	3º	4º	5º
Excesso de peso										
1974-1975*	5,5	10,9	16,6	25,7	35,9	14,6	22,7	31,3	39,0	38,6
1989**	14,7	20,7	28,7	38,3	47,4	29,5	38,3	45,3	48,2	48,7
2002-2003	26,4	36,6	40,8	48,4	54,1	36,7	42,1	42,4	43,5	39,0
2008-2009	36,9	44,0	51,6	55,9	61,8	45,0	46,8	49,7	49,5	47,4
Obesidade										
1974-1975*	0,5	1,4	2,4	4,0	6,0	2,4	5,8	9,4	12,6	10,8
1989**	1,8	3,4	4,9	8,5	9,2	8,1	11,6	15,7	16,1	15,4
2002-2003	4,1	8,1	8,8	10,9	12,9	11,3	13,7	13,9	15,0	13,5
2008-2009	7,0	10,0	13,1	15,1	16,9	15,1	15,9	18,0	18,0	16,9

Prevalência padronizada segundo a distribuição etária, em cada sexo, da população adulta brasileira em 2002-2003. *Exclusive as áreas rurais das regiões Norte e Centro-Oeste. **Exclusive a área rural da região Norte. Adaptada da referência Brasil, 2010.

Em todas as idades, as prevalências de excesso de peso e obesidade foram maiores nos países desenvolvidos do que nos em desenvolvimento, porém com padrões etários diferentes. Nos desenvolvidos, sobre peso e obesidade alcançaram o pico em homens de cerca de 55 anos de idade, com dois terços com excesso de peso e 1 em cada 4 obesos; em mulheres, o pico de idade estava mais próximo de 60 anos, com 31,3% obesas e 64,5% com excesso de peso. O nível mais alto de obesidade foi de cerca de 55 anos de idade para mulheres, com uma taxa de 14,4%, e de cerca de 45 anos para os

homens, com uma taxa de 8,1%.

Tendências da prevalência padronizada para a idade de obesidade na idade adulta nas coortes sucessivas em países desenvolvidos e em desenvolvimento mostraram sucessivos ganhos de peso em todas as idades, inclusive na infância e adolescência, com a maioria dos ganhos rápidos tendo ocorrido entre as idades de 20 e 40 anos. Nos países desenvolvidos, o pico de prevalência da obesidade tem se movido para as idades mais jovens. A prevalência em homens e mulheres diminui à medida que as coortes envelhecem, possivelmente por causa de efeitos de mortalidade seletivos ou maiores taxas de doença crônica em idosos e perda de peso associada.

Em adultos, a prevalência estimada de obesidade excedeu 50% em homens de Tonga e mulheres do Kuwait, Kiribati, Estados Federados da Micronésia, Líbia, Qatar, Tonga e Samoa. Na América do Norte, os EUA se destacaram por sua alta prevalência de obesidade, pois, em 2013, cerca de um terço dos homens e mulheres eram obesos. Catorze países na América Central e Latina apresentaram prevalência padronizada para a idade de obesidade em mulheres superior a 20%. Na África subsaariana, a África do Sul registrou a maior prevalência de obesidade em mulheres (42,0%) em 2013. Embora esta prevalência tenha aumentado ao longo do tempo, China e Índia apresentaram baixas taxas de obesidade em 2013: na China, 3,8% dos homens e 5,0% das mulheres eram obesos, em comparação com 3,7% de homens e 4,2% de mulheres na Índia.

Mais da metade dos 671 milhões de indivíduos obesos no mundo vive em 10 países (listados em ordem de número de indivíduos obesos): EUA, China, Índia, Rússia, Brasil, México, Egito, Alemanha, Paquistão e Indonésia. Os EUA responderam por 13% de pessoas obesas em todo o mundo em 2013, com a China e a Índia representando conjuntamente 15% (Tabela 4.12).

Embora as taxas padronizadas por idade fossem menores em países em desenvolvimento na comparação com países desenvolvidos, em geral, 62% dos indivíduos obesos do mundo vivem em países em desenvolvimento. Ao longo de 3 décadas, o aumento da obesidade não têm sido menor para os países que já tinham elevadas taxas de obesidade em 1980. Durante o período do estudo, 33 anos, os maiores aumentos na taxa de obesidade estavam no Egito, na Arábia Saudita, em Omã, em Honduras e em Bahrein em mulheres e na Nova Zelândia, em Bahrein, no Kuwait, na Arábia Saudita e nos EUA em homens. Outros países de alta renda com grandes ganhos

durante este período incluem EUA, Austrália e Reino Unido.

Tabela 4.12 Estimativas padronizadas, por idade, da prevalência de excesso de peso e obesidade em homens e mulheres em 2013, segundo 21 regiões (representando 188 países).

Regiões	Homens (≥ 20 anos)		Mulheres (≥ 20 anos)	
	Excesso de peso	Obesidade	Excesso de peso	Obesidade
África Subsaariana – Ocidental	32,6	9,4	34,5	11,9
África Subsaariana – Oriental	14,9	4,4	23,7	8,8
África Subsaariana – Sul	34,2	11,7	63,7	37,0
África Subsaariana – Central	24,8	7,0	25,7	8,5
América do Norte – Alta renda	70,3	30,6	60,5	32,5
América Latina – Central	57,1	16,7	65,2	28,4
América Latina – Sul	60,0	21,6	53,0	23,6
América Latina – Tropical	52,7	11,9	58,8	20,9
América Latina – Andina	45,0	8,5	66,7	23,4
Ásia Central	50,8	12,6	53,2	22,0
Ásia Pacífico – Alta renda	31,7	5,3	20,6	4,2
Australásia	68,6	27,6	56,7	29,8
Caribe	37,8	12,3	50,4	24,5
Europa Central	62,2	18,0	50,4	20,7
Europa Ocidental	61,3	20,5	47,6	21,0
Europa Oriental	55,0	14,8	57,8	27,0
Leste da Ásia	28,0	3,8	27,1	4,9
Norte da África e Oriente Médio	58,5	20,3	65,5	33,9
Oceania	43,7	11,4	51,5	20,0
Sudeste Asiático	22,1	4,8	28,3	7,6
Sul da Ásia	20,2	4,8	22,5	5,2

Considerações finais

Fazer comparações entre os resultados apresentados pelos estudos que avaliaram as frequências de excesso de peso e obesidade no país (Vigitel e POF) torna-se difícil por alguns motivos. Em primeiro lugar, existem diferenças de amostragem entre as pesquisas (residências com telefone fixo das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal no Vigitel *versus* domicílios de estratos e setores censitários das áreas urbanas e rurais do país na POF). Além disso, as coletas de dados foram realizadas em períodos diferentes, separados por 4 anos, e utilizaram-se diferentes metodologias de coleta de dados (o Vigitel utilizou o critério autorreferido e a POF realizou as medidas de peso e altura dos participantes). Apesar dessas diferenças, em adultos, o excesso de peso vem aumentando continuamente e, no momento, as prevalências no Brasil são da ordem de 49 a 51% para o excesso de peso e de 15 a 18% para obesidade.

Em países desenvolvidos, o aumento da obesidade, que começou em 1980, atenuou-se nos últimos 8 anos. Por outro lado, os dados sugerem que continua a aumentar no mundo em desenvolvimento, onde vivem quase 2 em 3 das pessoas obesas. Nações insulares do Pacífico e Caribe e países do Oriente Médio e das Américas Central e Oriental já alcançaram taxas especialmente altas de sobrepeso e obesidade. De modo resumido, o aumento das prevalências de sobrepeso e obesidade tem sido substancial, difundido e ocorreu ao longo de um curto período de tempo. Além disso, nenhum país teve redução significativa na obesidade nos últimos 33 anos (Ng, 2014).

Dessa maneira, tanto no Brasil como na maioria dos países do mundo, o excesso de adiposidade corporal é atualmente um dos mais importantes problemas de saúde pública, devido aos custos diretos e indiretos associados às consequências físicas, psíquicas, sociais e econômicas do excesso de peso e obesidade.

Iniciativas de intervenção têm sido tomadas em diferentes regiões do mundo com resultados, em geral, bastante aquém do desejado. Intervenções sobre o ambiente no qual os indivíduos estão inseridos, que passam pela alimentação e práticas físicas, não têm sido suficientemente efetivas, uma vez que mudanças comportamentais sustentadas no ser humano dependem de uma rede de ações mais complexa e necessitam de avanços no entendimento e conhecimento nesta área.

Bibliografia recomendada

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2013 vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília Ministério da Saúde, 2014. 120p.: il. (Série G. Estatística e Informação em Saúde).
- Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho Rendimento. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. Rio de Janeiro. 2010.
- Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C e cols. GBD 2011 design, definitions, and metrics. Lancet. 2012;380(9859):2063-6.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C e cols. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014;384(9945):766-81.
- World Health Organization. Obesity. Disponível em:
<http://www.who.int/topics/obesity/en>. Acesso em 20 Out 2014.

Custo Econômico da Obesidade no Brasil e no Mundo

Walmir Coutinho e Ana Paula Machado Lins

Introdução

O Brasil tem realizado investigações em intervalos que tornam possível conhecer a evolução e a magnitude dos agravos nutricionais mais relevantes, bem como sua distribuição regional. A análise dos resultados desses estudos aponta a ascensão da obesidade, interpretada como um reflexo das transformações ocorridas nas últimas décadas nos âmbitos da economia, das condições de vida, da saúde e da nutrição.

O aumento das prevalências de sobrepeso e obesidade, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, pode ser considerado um dos fatores preponderantes no contexto das intensas mudanças ocorridas nos padrões de adoecimentos globais na segunda metade do século 20.

De natureza multifatorial, a obesidade é um dos elementos mais importantes para explicar o aumento da carga das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), uma vez que determina consequências relevantes para a saúde dos indivíduos e frequentemente é associada a enfermidades cardiovasculares (hipertensão arterial [HA] e hiperlipidemias), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), osteoartrites e alguns tipos de câncer.

Segundo Ogden *et al.*, o aumento contínuo dessa enfermidade em várias partes do mundo pode significar sérios problemas relativos aos custos sociais para indivíduos e serviços de saúde.

Dessa maneira, as estimativas de custos diretos para o sistema de saúde no Brasil atribuídas ao excesso de peso e às doenças a ele associadas não são somente próximas aos valores observados em países desenvolvidos, como projeta um cenário alarmante

em um futuro próximo.

Embora menos palpáveis, mas não menos importantes, os custos indiretos expressos pelos aspectos psicossociais relacionados com a questão do estigma e da discriminação sofrida por indivíduos sob essa condição devem ser levados em consideração.

A soma desses fatores aumenta a vulnerabilidade de segmentos menos favorecidos da sociedade que geralmente encontram dificuldades no acesso a serviços, diagnóstico efetivo e tratamentos adequados, fatores que certamente agravarão o processo, considerando-se a necessidade de assistência mais especializada e a utilização de tecnologia de custo mais alto que o novo padrão epidemiológico parece exigir.

Dessa maneira, o tratamento e o acompanhamento médico da obesidade e de doenças a ela associadas têm consequências econômicas relevantes para os serviços de saúde, configurando-se não somente como importante problema de saúde pública como também de forte repercussão para a economia de um país.

A questão relativa aos custos engloba aspectos tanto diretamente relacionados com os serviços de saúde como os outros setores da sociedade – cuidados preventivos, consultas médicas, consumo de medicamentos, internação hospitalar, exames diagnósticos e cirurgias – e aqueles indiretamente relacionados e que dizem respeito ao impacto sobre a qualidade de vida e a produtividade – presenteísmo e absenteísmo, morbidades associadas (favorecendo o absenteísmo e o presenteísmo), tempo de lazer perdido e mortalidade.

Custo econômico da obesidade no mundo | Adultos

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que existam atualmente bilhão de adultos com excesso de peso, dos quais pelo menos 300 milhões são clinicamente obesos, representando, inevitavelmente, aumento substancial na utilização dos recursos de saúde e, consequentemente, elevados custos econômicos, principalmente por sua contribuição para a carga global de doenças crônicas e incapacidade.

Os custos da obesidade e suas consequências negativas para a saúde foram estimados entre 0,7 e 7,0% dos gastos nacionais com saúde em todo o mundo.

Em estudo realizado com adultos na China entre os anos de 2002 e 2003, o custo médico direto das doenças crônicas atribuíveis ao sobrepeso e à obesidade (HA, DM2 doença coronariana e acidente vascular cerebral [AVC]) foi estimado em 21,11 bilhões de yuans (cerca de 2,74 milhões de dólares), representando 25,5% do total dos custos médicos para as quatro doenças crônicas ou 3,7% do total nacional de despesas médicas em 2003.

As projeções realizadas demonstraram que os custos médicos associados ao sobrepeso e à obesidade podem chegar a 37 bilhões de yuans ou aproximadamente 4,8 bilhões de dólares, um aumento de 75%, no caso de a prevalência desse agravo continuar crescendo.

Na Alemanha, os resultados de um estudo que teve como objetivo estimar os custos diretos com internação, tratamento ambulatorial e reabilitação, e indiretos – morbidade e mortalidade – atribuíveis à obesidade e ao sobrepeso para o ano de 2002, apontaram um custo direto de 4,85 milhões de euros, correspondente a 2,1% do total de gastos com saúde e 5,019 milhões de euros em custos indiretos. Uma parte dos custos diretos (43%) foi atribuída a doenças como o DM2 e a obesidade em si, seguida por doenças cardiovasculares (38%), neoplasias (14%) e doenças do trato digestório (6%); e 67% dos custos gerais indiretos devem-se à mortalidade.

Um estudo realizado na Austrália avaliou os custos de cuidados de saúde comparando os custos mencionados com o índice de massa corporal (IMC) classificado como normal, sobrepeso e obeso, em 5 anos, demonstrando que o custo total anual por pessoa acima dos 25 anos foi de 1.472 dólares para aqueles que apresentavam IMC normal e 2.788 dólares para aqueles classificados como obesos.

Em 2005, o custo direto total para os australianos com idade acima de 30 anos foi de 6,5 bilhões de dólares para os classificados com sobrepeso e 14,5 bilhões de dólares para os obesos. Os custos adicionais diretos anuais devido ao sobrepeso e à obesidade ficaram em torno de 10,7 bilhões de dólares.

No Brasil, os custos de hospitalização relativos ao sobrepeso e à obesidade e a doenças associadas foram estimados por dados das hospitalizações de homens e mulheres de 20 a 60 anos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), indicando um total de custos equivalente a 3,02% dos custos totais de hospitalização para os homens e 5,83% para as mulheres. Os resultados

correspondem a 6,8 e 9,3%, respectivamente, em relação aos demais motivos de hospitalização (excluindo as gestantes).

Apesar das limitações metodológicas, o estudo indicou que o sobrepeso e a obesidade tiveram importância como motivo de internação, representando boa parte dos custos totais em saúde e mais de um milhão de dias de trabalho perdidos em 2001.

De acordo com estudo realizado no início dos anos 2000 em British Columbia, uma das três maiores províncias do Canadá, estima-se que mais de 2 mil residentes morrem prematuramente a cada ano devido a doenças relacionadas com a obesidade, perdendo 8 mil anos potenciais de vida anualmente. As doenças relacionadas com a obesidade custam cerca de 380 milhões de dólares anuais ao sistema de saúde, valor correspondente a 4,5% do total dos custos diretos dos cuidados médicos na província.

Quando adicionados custos indiretos, perda de produtividade devido à obesidade, incluindo morte prematura, absenteísmo e incapacidade, o custo total da obesidade para a economia de British Columbia é estimado entre 730 mil e 830 milhões de dólares por ano.

Nos EUA, de acordo com um estudo dos custos nacionais atribuídos ao sobrepeso e à obesidade, as despesas médicas relativas a esses agravos foram responsáveis por 9,1% do total de todas as despesas médicas para o ano de 1998, valor semelhante aos custos médicos atribuíveis ao tabagismo, chegando a 92,6 milhões de dólares em 2002.

Em um único estudo sobre os custos da obesidade, Kenneth desenvolveu um modelo para estimar o crescimento dos custos com os cuidados de saúde ao longo do tempo que sejam atribuíveis a alterações nas prevalências da obesidade. Esse relatório apresenta as projeções de custos diretamente atribuíveis à obesidade no futuro pela utilização de dados nacionais representativos de adultos.

As principais conclusões do estudo demonstraram que a obesidade está crescendo mais rápido do que qualquer problema de saúde pública anterior. Se as tendências atuais continuarem, até 2018, 103 milhões de adultos americanos serão obesos. Nesse contexto, os EUA chegarão a gastar 344 milhões de dólares em custos de saúde atribuíveis à obesidade em 2018 se as taxas continuarem a aumentar em seus níveis atuais – os gastos diretos relacionados com a obesidade representarão pelo menos um terço (21%) dos gastos com cuidados de saúde do país em 2018.

Se os níveis de obesidade forem mantidos, pelo menos nas taxas atuais,

possivelmente haverá uma economia de cerca de 820 dólares por adulto em despesas de saúde até 2018 – uma economia de quase 200 bilhões de dólares.

Ainda de acordo com as projeções, Oklahoma deverá ter a maior taxa de obesidade no país no período projetado e Colorado a menor taxa do agravo.

Quanto aos custos indiretos da obesidade, poucos estudos são encontrados. Dessa maneira, em 2002 foi realizado um importante estudo com o objetivo de calcular os custos econômicos indiretos associados à obesidade em Portugal com base nos dados do Inquérito Nacional de Saúde e do Instituto Nacional de Estatística.

Os resultados apontaram um custo indireto de 199,8 milhões de euros, com contribuição da mortalidade em 58,4% desse valor (117 milhões de euros) e a morbidade em 41,6% (83 milhões de euros) referentes a mais de 1,6 milhão de dias de incapacidade por ano, principalmente por faltas ao trabalho devido a doenças do sistema circulatório e DM2. Os custos da mortalidade representaram o resultado de potenciais anos de vida ativa perdidos, em uma razão de três mortes masculinas por cada morte feminina.

Quando comparados com um estudo complementar que calculou os custos diretos, verifica-se que os componentes indiretos representaram 40,2% do total dos custos da obesidade.

Ao somar as estimativas de custos diretos e indiretos, a obesidade custou a Portugal em 2002 aproximadamente 500 milhões de euros, sendo 82,3 milhões para o tratamento em ambulatório da obesidade e suas comorbidades, 87 milhões para internação, 128 milhões para o consumo de medicamentos, 83 milhões em perdas de produtividade associadas à incapacidade temporária e 116,6 milhões em perdas econômicas relacionadas com a mortalidade prematura.

Custo econômico da obesidade no mundo | Crianças e adolescentes

De acordo com a OMS, estudos têm revelado aumento da prevalência de obesidade na infância e na adolescência em vários países do mundo, especialmente em áreas urbanas, configurando-se como um dos mais sérios desafios da saúde pública do século 21.

Mundialmente, estima-se que mais de 22 milhões de crianças menores de 5 anos

sejam obesas ou apresentem sobrepeso, e mais de 17 milhões estejam em países em desenvolvimento. Estima-se que 10% das crianças em idade escolar, entre 5 e 17 anos, tenham excesso de peso ou sejam obesas. Cada uma dessas crianças está em risco aumentado de desenvolver DM2 e outras doenças crônicas associadas à obesidade.

Podemos observar que esses aumentos não dizem respeito apenas aos países desenvolvidos. Na China, a taxa de sobrepeso e obesidade observada em um estudo de alunos em uma região urbana aumentou de quase 8% em 1991 para mais de 12% 6 anos mais tarde.

No Brasil, entre crianças na faixa de 6 a 10 anos e adolescentes pode-se considerar que o sobrepeso é a alteração nutricional em ascensão. Até a década de 1990, a prevalência de sobrepeso aumentou de 4,9% para 17,4% entre crianças de 6 a 9 anos, e 3,7% para 12,6% nos jovens entre 10 e 18 anos, em relação aos períodos anteriores a essa década.

Análises dos resultados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) realizada em 2006 com 15 mil mulheres de 15 a 49 anos de idade e 5 mil crianças menores de 5 anos, representativos das cinco macrorregiões urbanas e rurais, apontam situações de excesso de peso para altura em 6,6% das crianças brasileiras menores de 5 anos. Nesse caso, isso indica a exposição da população ao risco de obesidade na infância. A prevalência do excesso de peso para altura situa-se entre 5 e 7% na maioria dos estratos estudados, ficando próxima de 2 a 3% apenas entre crianças de elevada ordem de nascimento e excedendo 8% entre crianças da região Sul.

Entre adolescentes brasileiros, apesar de poucos estudos de tendência temporal terem sido realizados, as evidências indicam um aumento preocupante da obesidade, com prevalências elevadas principalmente nas regiões Sul e Sudeste, entre as zonas urbanas e entre os adolescentes com maior renda.

Repercussões negativas afetam a qualidade de vida das crianças nessa condição, além de certamente contribuírem para agravar o processo no futuro. Segundo Burrows (2000), cerca de 50% dos obesos apresentam menor sociabilidade, menor rendimento escolar, baixa autoestima, além de distúrbios de humor e sono.

Os custos econômicos da obesidade nessa faixa etária são significativos; segundo Berg, a partir de 1979-1981, o custo anual de hospitalização relacionado com a

obesidade entre crianças e adolescentes foi de 35 milhões de dólares, custo que apresentou aumento expressivo a partir de 1997-1999, passando para 127 milhões de dólares.

Vale destacar que o sobrepeso na adolescência é um poderoso preditor de efeitos adversos à saúde na vida adulta, independentemente do peso nesta etapa da vida.

Um estudo de Wang *et al.* teve como objetivo projetar a longo prazo os impactos econômicos da prevenção e redução do sobrepeso e obesidade em adolescentes, por intermédio de um modelo de progressão do impacto da redução de 1 ponto percentual do IMC em adolescentes, entre 16 e 17 anos.

De acordo com os resultados, essa redução no IMC de adolescentes com sobrepeso e obesidade poderia reduzir o número de adultos obesos no futuro, o que resulta em diminuição dos cuidados médicos após os 40 anos em torno de 586 milhões de dólares, demonstrando o alcance a longo prazo da prevenção da obesidade em adolescentes, além dos benefícios imediatos.

Considerações finais

É possível que sejam desenvolvidos mais trabalhos com o objetivo de preencher as lacunas inerentes à complexidade do tema proposto e à sua repercussão na perda de qualidade e quantidade de vida e no impacto econômico produzido direta e indiretamente. Os resultados dos diversos estudos apresentados revelaram o sobrepeso e a obesidade como importante distúrbio nutricional entre adultos, crianças e adolescentes. Esses achados apontam para a necessidade de maiores investimentos em novas estratégias de intervenção no campo das políticas públicas e programas voltados para as diferentes faixas etárias, destacando-se principalmente o enfoque na prevenção do sobrepeso e da obesidade e, consequentemente, das doenças associadas.

Bibliografia recomendada

Baptista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. Cad Saúde Pública. 2003; 19 Suppl 1:S181-91.

Baptista Filho M, Souza AI, Miglioli TC, Santos MC. Anemia e obesidade: um paradoxo da transição nutricional brasileira. Cad Saúde Pública. 2008; 24 (Suppl 2):S247-57.

Barreto M, Carmo EH. Mudanças em padrões de morbimortalidade: conceitos e métodos. In: Monteiro CA (org.). Velhos e novos males da saúde no Brasil; São Paulo: Hucitec; 1995;17-30.

Berg F, Buechner J, Parham E. Weight realities division of the society for nutrition education. Guidelines for childhood obesity prevention programs: promoting healthy weight in children. *J Nutr Educ Behav*. 2003 Jan-Feb; 35(1):1-4.

Brasil. Ministério da Saúde. PNDS 2006. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher. Relatório. Brasília; 2008.

Burrows R. Prevention and treatment of obesity since childhood: strategy to decrease the non transmissible chronic diseases in adult, *rev med Chil*. 2000 Jan;128(1):105-10.

Colagiuri S, Lee CM, Colagiuri *et al*. The cost of overweight and obesity in Australia. *Med J Aust*. 2010; 192(5):260-4.

Colman R, Dodds C, Wilson Wilson J. Cost of obesity in British Columbia. [acesso em Jun 5 2010]. Disponível em: <http://www.gpiatlantic.org/pdf/health/obesity/bcobesity.pdf>.

Dos Anjos, LA, Castro IR. Growth and nutritional status in a probabilistic sample of schoolchildren from Rio de Janeiro, 1999. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19 (Suppl 1:S171-9.

Kenneth ET. The future costs of obesity: national and state estimates of the impact of obesity on direct health care expenses. Nov. 2009. Disponível em: www.americashealthrankings/2009/spotlight.aspx.

Konnopka A, Bödemann M, König HH. Health burden and costs of obesity and overweight in Germany. *Eur J Health Econ*. 2010.

Ministério da Saúde, 2004. Alimentação Saudável. [acesso em 08/01/2009] Disponível em:

http://portal.saude.gov.br/alimentacao/documentos/alimentacao_%20saudavel.pdf.

Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007; 132:2087-102.

Pereira J, Mateus C, Amaral MJ. Custos indiretos associados à obesidade em Portugal. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2003;3.

Sawaya AL, Roberts S. Stunting and future risk of obesity: principal physiological mechanisms. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19 (Suppl) 1: S21-8.

Sichieri R, Nascimento S, Coutinho W. The burden of hospitalization due to overweight and obesity in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2007; 23(7):1721-7.

Sobal J. Obesity and socioeconomic status: a framework for examining relationship between physical and social variables. *Med Anthropol*. 1991; 13 3:231-47.

Wang LY, Denniston M, Lee S *et al.* Long-term health and economic impact of preventing and reducing overweight and obesity in adolescence. *J Adolesc Health*. 2010; 46(5):467-73.

WHO. Obesity and overweight. [acesso em 04/06/2010]. Disponível em <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>

Zhao W, Zhai Y, Hu J *et al.* Economic burden of obesity-related chronic diseases in Mainland China. *Obes Rev*. 2008; 9 (Suppl) 1:62-7.

Prevenção da Obesidade I Factível ou Utopia?

Mauro Fisberg, Maria Aparecida Zanetti Passos e Roberta de Lucena Ferretti

O contexto da obesidade

O Brasil e outros países da América Latina vivenciaram uma rápida transição demográfica, epidemiológica e nutricional. Observou-se o declínio da desnutrição tanto em crianças como em adultos em um ritmo bem acelerado, aumentando a prevalência de sobrepeso e obesidade na população brasileira. Muitos estudos que avaliaram estado nutricional dos brasileiros nas últimas décadas demonstraram um comportamento claramente epidêmico do problema. Esse contexto é caracterizado pelas mudanças seculares nos padrões nutricionais, ou seja, modificações na dieta dos indivíduos, como aumento do consumo de alimentos ricos em gordura e pobres em fibras, aumento do consumo de doces e bebidas adoçadas, bem como de alimentos ricos em sódio, além de redução de atividade física e adoção de um estilo de vida sedentário.

A obesidade na infância e na adolescência está relacionada com diversas complicações, como também a uma maior taxa de mortalidade; além disso, quanto mais tempo o indivíduo se mantiver obeso, maior será o risco de complicações, bem como de tornar-se um adulto obeso.

As consequências da obesidade infantil podem ser notadas a curto e longo prazo. O primeiro grupo contempla os distúrbios ortopédicos e respiratórios, o diabetes, a hipertensão e as dislipidemias, além dos distúrbios psicossociais. A longo prazo, tem sido relatada mortalidade aumentada por doenças coronarianas naqueles que foram obesos na infância e na adolescência. Além disso, a obesidade causa problemas psicossociais como discriminação, aceitação diminuída pelos pares, isolamento e afastamento das atividades sociais, este último visto pelos estudiosos como a pior

consequência, pois acompanhará a pessoa pelo resto da vida.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que há 300 milhões de adultos e 22 milhões de crianças obesos. Esses valores têm apresentado aumento significativo, o que certamente culminará em adultos mais obesos e gravemente obesos. Uma coorte norte-americana do *US National Longitudinal Study of Adolescent Health*, que acompanhou adolescentes até a idade adulta, verificou que a obesidade na adolescência foi significativamente associada ao aumento do risco de obesidade grave na idade adulta.

Trabalho realizado com adolescentes de 10 a 15 anos em São Paulo capital verificou 23% de excesso de peso em alunos de escolas públicas, e 33% nos de escolas particulares. Destes, 8,21% e 7,83% das meninas e 9,91% e 17,84% dos meninos, respectivamente, estavam obesos.

Mesmo em trabalhos isolados que verificam pequena diminuição da obesidade infantil, como no estudo divulgado pelo Center for Disease Control and Prevention, em 2012, ainda é observada alta taxa de obesidade, inclusive grave, caracterizada por valores superiores ao escore-z +3 de IMC para idade.

Dados da POF (Pesquisa de Orçamento Familiar) 2008-2009 indicam que o excesso de peso também é um importante problema para a população brasileira. Em relação aos adolescentes, 21,7% do sexo masculino estavam com sobrepeso e 5,9% com obesidade, e 19,4% de meninas com sobrepeso e 4% com obesidade, aumentando em 6 vezes para meninos e 3 para meninas em um período de 34 anos, oscilando entre 16% e 18% no Norte e no Nordeste e entre 20% e 27% no Sudeste, Sul e Centro-Oeste. Tanto no sexo masculino como no feminino, a maior frequência foi observada nas áreas urbanas, especialmente no Norte e Nordeste. A obesidade, verificada em 1/4 dos casos de excesso de peso nos dois sexos, apresentou distribuição geográfica semelhante. Contudo, definir obesidade na infância e na adolescência não é uma tarefa tão simples, pois devem ser levadas em conta as taxas de crescimento e as variações de gênero e da composição corporal que ocorrem em diferentes estágios de maturação sexual.

Obesidade e riscos à saúde

Durante a infância e a adolescência, a deposição mineral óssea resulta em aumentos

específicos da maturação em dimensões corticais e densidade trabécula. A massa óssea alcançada durante o crescimento é um determinante crítico do risco de osteoporose quando adulto.

Obesos tendem a ser mais altos do que a média na infância, porém, durante a puberdade, eles demonstram um menor pico de crescimento ao serem comparados com indivíduos magros.

É certo que a obesidade pode culminar em problemas respiratórios, afetando o tórax e o diafragma e determinando alterações na função respiratória mesmo quando os pulmões estão normais, devido ao aumento do esforço respiratório e ao comprometimento do sistema de transporte dos gases. Também pode determinar a hipotonia dos músculos do abdome, comprometendo a função respiratória dependente da ação diafragmática, gerando redução da força e da capacidade de enrijecer os músculos respiratórios.

As anormalidades mais comuns da função respiratória associadas à obesidade são diminuição do volume de reserva expiratório (VRE) e da capacidade residual funcional (CRF), com propensão a desenvolver doenças pulmonares, na maior parte restritivas, com hipoventilação crônica e redução da capacidade aeróbica. Essas alterações refletem em uma reduzida tolerância ao esforço, em razão das condições cardiopulmonares. Alterações dessa natureza podem contribuir para o surgimento de dispneia, sintoma descrito como o mais prevalente em obesos. Além disso, alguns dos obesos podem desenvolver a síndrome da hipoventilação alveolar. E há risco aumentado para apneia obstrutiva do sono. Na maioria das vezes, essas duas condições estão associadas, e o desenvolvimento de insuficiência respiratória e *cor pulmonale* neste cenário é frequente. Asma e refluxo gastresofágico também foram descritos como manifestações mais comuns em obesos.

A hipertensão induzida pela obesidade provavelmente deve-se a uma sobreposição ou combinação desses fatores fisiopatológicos: distúrbios da função autonômica, resistência à insulina, anormalidades na estrutura e função vascular. A ligação entre obesidade e hipertensão pode ser mediada, em parte pela hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS), e pode incluir manifestações cardiovasculares, tais como aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, manifestações neuro-humoral como o aumento dos níveis de catecolaminas plasmáticas e manifestações neurais como

o aumento do tráfego do nervo simpático periférico, consistente com a hipótese de hiperatividade do SNS. No *Bogalusa Heart Study*, Berenson *et al.* demonstram que as crianças e os jovens adultos que morreram, principalmente de trauma, apresentaram, nas necropsias, forte associação entre IMC, pressão arterial sistólica e diastólica, estrias de gordura e placas fibrosas na aorta e nas artérias coronárias e alterações do miocárdio.

A resistência à insulina, uma das potenciais consequências do excesso de peso, tem sido implicada na patogênese da hipertensão relacionada com a obesidade em crianças. Já foi amplamente relatada pela literatura a existência de associações positivas entre a insulina de jejum e os níveis de pressão arterial de repouso em crianças obesas e adulto jovens. Nos últimos 10 anos, houve um aumento de ocorrência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) em crianças e adolescentes, considerado frequentemente assintomático em seu estágios iniciais, o que torna o diagnóstico muito mais difícil. Alguns pacientes são identificados quando a glicosúria é encontrada em testes de rotina para esportes, escola, ou exames para ingresso no mercado de trabalho. É bem conhecido que os indivíduos obesos podem desenvolver diferentes graus de resistência à insulina, mas nem todos desenvolvem intolerância à glicose. Os fatores que fazem alguns indivíduos mais propensos a evoluir para o DM2 não são bem compreendidos atualmente. No futuro, os marcadores genéticos podem ajudar a identificar indivíduos que correm mais risco de desenvolver a doença.

O início precoce dessa enfermidade sugere que esses pacientes correrão risco de desenvolver doenças cardiovasculares em uma idade mais precoce. De acordo com a tendência secular que propicia cada vez mais o aumento da prevalência e gravidade da obesidade na infância e na adolescência, é provável que essas doenças também aumentem na faixa etária pediátrica.

O cenário atual no contexto do excesso de peso

Acredita-se que modernidade tecnológica, sedentarismo, alimentação inadequada, estresse e condições genéticas são os fatores que mais contribuem para o agravamento do problema de excesso de peso na sociedade. A falta de políticas públicas e ações efetivas na área da saúde, tanto para prevenção como para tratamento da obesidade, faz com que sua incidência se agrave, afetando um número cada vez maior de pessoas,

pois, embora seja uma das manifestações mais visíveis nos dias de hoje, ainda é o problema de saúde pública mais negligenciado.

Atualmente, 1/3 das crianças e 2/3 dos adultos nos EUA estão com sobrepeso ou obesos com sérias consequências médicas e econômicas em todo o curso da vida. Uma estimativa recente sugere que se a atual tendência se mantiver, em 2030, a obesidade será responsável por mais de 860 bilhões de dólares ou mais de 16% das despesas de saúde nos EUA.

Silveira *et al.* (2014) elaboraram relatórios sobre as análises de três estudos nacionalmente representativos de crianças brasileiras, em uma amostra analítica restrita às idades de 24 a 60 meses. Foi encontrada uma prevalência de aumento de sobrepeso nessa faixa etária de 3,0% em 1989 para 7,8% em 2006/2007. A maior parte ocorreu entre 1996 e 2006/2007, com alguma variação nesta taxa em todas as regiões do país.

No Brasil, assim como na maior parte do mundo, o excesso de peso também vem crescendo em índices alarmantes. Dados recentes de estudos nacionais destacam que a prevalência de baixo peso está em declínio, mantendo-se dentro dos padrões aceitáveis pela OMS (abaixo de 5%), contrapondo-se aos altos valores encontrados para o sobrepeso e a obesidade, os quais alcançaram juntos quase 30% da população de crianças e adolescentes. Em relação ao estudo da tendência à obesidade, observamos em todas as categorias de idade e nos dois sexos chance significativa de a ocorrência aumentar do período compreendido pelos anos de 2005-2006 para 2007-2008, havendo uma permanência de alta prevalência quando comparado ao período seguinte (2009/2011). O excesso de peso ultrapassa 20% na população infantojuvenil e, aproximadamente, 10% desses jovens são obesos.

Desse modo, pode-se concluir que, se antigamente a obesidade estava mais presente nos países desenvolvidos, hoje ela se apresenta de uma maneira bem democrática, alcançando também os países em desenvolvimento. Além disso, muitos associam a obesidade infantojuvenil a uma doença crônica, com alta incidência de alterações metabólicas.

De acordo com Stein (2014), a redução da desnutrição infantil no Brasil pode ser resultado das campanhas sociais sobre o aleitamento materno, porém, os programas sociais merecem atenção, pois, apesar de bem-intencionados, podem ser equivocados. Além disso, os programas de alimentação em creches e escolas devem ser

implementados com monitoramento para garantir que não estão fornecendo muitas calorias vazias. A este respeito, as mudanças no programa Conselho Nacional Nursery School (JUNJI) no Chile são notáveis.

Os fatores dietéticos precisos que facilitarão o crescimento linear, impedindo o aparecimento de obesidade, são objeto de intensos debates. Há uma preocupação geral quanto ao alto consumo de bebidas adoçadas com açúcar, enquanto outros têm se centrado sobre o fenômeno geral de consumo elevado de carboidratos refinados, que podem ser calorias líquidas, pães brancos, doces ou frituras.

O elevado consumo desses itens proporciona uma explicação suficiente para a epidemiologia de excesso de peso infantil. Em baixo nível de desenvolvimento nacional, crianças de baixa renda social têm a possibilidade de consumir esses produtos e, por conseguinte, o excesso de peso pode surgir.

Uma vez que a sociedade se desenvolve e se torna mais aspiracional, a frequência de consumo aumenta drasticamente, o que representa, em parte, calorias adicionais sendo oferecidas a classes mais baixas em ascenção; mais alternativas nutritivas. Assim, o excesso de peso se torna amplamente predominante na sociedade em geral. Juntamente com os paradigmas recentemente emergentes de programação de desenvolvimento e incompatibilidade dos ambientes iniciais e posteriores, essas manifestações de ascenção socioeconômica pressagiam uma futura epidemia (já emergente em alguns países) de diabetes e outras doenças não transmissíveis. Devemos aos nossos filhos um futuro melhor. Precisamos de uma evidência base que forneça aos políticos dados sobre a epidemia emergente de obesidade e suas sequelas, com opções baseadas em evidências para enfrentar os determinantes dessa epidemia.

Assim, apesar de não estar definido um modelo padrão na abordagem da obesidade infantil, as intervenções em ambiente familiar de base comportamental que incorporam modificações ao nível da alimentação e da atividade física parecem ser as mais efetivas no controle do peso corporal. As intervenções de base comunitária, apesar de ainda serem escassas, parecem assumir um eixo estratégico no combate a esta doença. Vale ressaltar os esforços internacionais que têm sido desenvolvidos no sentido de estabelecer guias, baseados em evidências científicas, para a prevenção e o tratamento da obesidade. Contudo, esses esforços têm sido mais evidentes para a população adulta, sendo igualmente importante o estabelecimento de diretrizes para a população

infantojuvenil, de modo a uniformizar os critérios de atuação utilizados na abordagem da obesidade infantil.

Sabemos que a obesidade é uma doença complexa, na qual os fatores genéticos, metabólicos, ambientais e comportamentais se inter-relacionam e se confundem, gerando dificuldade na definição de um padrão causal, e este pode ser um dos motivos pelos quais a sua prevalência vem aumentando de maneira expressiva, tanto em crianças e adolescentes como em adultos.

Tudo isso suscita um alerta. Como proceder?

Para entendermos um pouco esta problemática e chegarmos à conclusão sobre se a prevenção é factível ou utópica, trataremos aqui da obesidade na infância e adolescência, pois acreditamos que esses são os períodos da vida nos quais realmente deve haver algum incentivo para o controle dessa epidemia, relacionando os principais fatores de risco. Desse modo, os profissionais de saúde, pais e professores poderão ficar atentos desde já à questão. Além disso, serão apresentados resultados de estudos nos quais são propostos fatores que apresentam grande associação com obesidade futura, visto que o principal objetivo é preveni-la, pois, uma vez instalada, seu tratamento tem demonstrado ser bastante difícil.

Segundo alguns estudos, os principais fatores de risco para a obesidade estão associados às condições familiares e ambientais, sendo destacado o peso materno pré-gestacional; ganho de peso gestacional; fumo durante a gestação; desmame precoce e introdução inadequada de alimentos complementares; emprego de fórmulas lácteas incorretamente preparadas; não consumo do café da manhã; horas em frente à TV; consumo frequente de bebidas adoçadas; sedentarismo; comer frequentemente em restaurantes; baixo nível educacional materno e baixo nível socioeconômico.

Por outro lado, estudos nacionais realizados pelas cidades de Santos, Sorocaba, Santa Bárbara D’Oeste e Salvador revelaram um aumento de obesidade em crianças de escolas particulares, com melhor nível socioeconômico, mostrando a complexidade da doença e, como consequência, a dificuldade de tratamento.

De acordo com alguns estudos, o aleitamento materno está associado a uma redução na incidência de sobrepeso e obesidade na infância. Bebês com aleitamento materno exclusivo por 3 a 5 meses apresentam probabilidade 35% menor de serem obesos quando entram na escola. Outra importante publicação revelou uma relação inversa

entre a duração da amamentação e o risco de apresentar excesso de peso. A chance de apresentar excesso de peso declinou de 0,81 após 3 meses de amamentação ao seio, para 0,76 após 6 meses e para 0,67 após 9 meses, após o qual ocorre um platô.

Para crianças pré-escolares, a chance de apresentar obesidade está relacionada com 2,43 vezes se os pais são obesos, a 2,22 vezes se a mãe apresenta baixo nível educacional, a 2,68 vezes se há restrição alimentar e a 1,56 vez se a criança assiste a mais de 2 h de TV por dia.

Outro estudo apresentou uma relação interessante que possibilita aos pediatras ter um parâmetro que possibilite identificar qual é a criança ou mesmo quando ela pode estar em risco para a obesidade futura. Assim, por meio de uma amostra de 1.042 crianças, obtida de estudo longitudinal de 10 localidades dos EUA, os pesquisadores verificaram a chance de crianças pré-escolares e as de ensino fundamental apresentarem obesidade aos 12 anos, de acordo com o IMC encontrado. Desse modo foi possível verificar que:

- Crianças de 24, 36 ou 56 meses que apresentam sobre peso têm cinco vezes mais chance do que as crianças da mesma idade com o $IMC < P85$
- Crianças de 7, 9 ou 11 anos de idade com excesso de peso também terão mais chance
- 60% das crianças com excesso de peso no período pré-escolar e 80% das crianças com excesso de peso em algum período do ensino fundamental também apresentaram esta relação positiva
- Duas em cada 5 crianças que apresentavam o IMC maior do que o percentil 50 aos 3 anos de idade e aquelas que tinham variações precoces do IMC, mesmo quando não alcançavam o P85, apresentavam excesso de peso posteriormente
- Crianças com 9 anos ou idade inferior, cujo IMC estava entre os percentis 75 e 85, tinham aproximadamente 40 a 50% de chance de apresentarem excesso de peso
- Crianças com 54 meses, cujo IMC estava entre os percentis 50 e 75, tinham probabilidade 4 vezes maior de apresentarem excesso de peso do que seus pares que estavam abaixo do P50 e aquelas em que o valor de IMC encontrava-se entre os percentis 75 e 85 tinham 6 vezes mais chance de estarem acima do peso aos 12 anos de idade.

Esse estudo fornece dados interessantes, indicando idades específicas em que já

devem ser realizadas medidas preventivas em relação à obesidade, auxiliando os profissionais de saúde no atendimento primário à criança.

Na verdade, as maiores ferramentas na prevenção e no tratamento da obesidade são os cuidados profissionais em relação à saúde primária. Embora orientações preventivas no cuidado pediátrico possam ter efeito benéfico sobre o ganho de peso, menos da metade das orientações recomendadas são fornecidas. Estudos demonstram que apenas 19% dos médicos tinham consciência das recomendações sobre obesidade e somente 3% realizavam todas as recomendações.

Em relação à herança genética, pesquisa recente que analisou se a obesidade em crianças e adolescentes de 5 a 19 anos de idade apresenta relação com o estado nutricional de seus pais e avós verificou que nas crianças cujos pais e avós apresentavam peso normal, a prevalência de excesso de peso foi de 7,9%. E aquelas nas quais os pais apresentavam sobrepeso e os avós, peso normal, a prevalência foi de 17,9%. No entanto, quando os pais eram obesos e os avós estavam com seus pesos corporais dentro da normalidade, a prevalência passou para 31,9%. Também foi observado que quando os pais eram eutróficos e os avós obesos, a prevalência de a criança apresentar excesso de peso foi de 17,4%. Esse estudo demonstra a importância de se considerar o estado nutricional dos avós no atendimento desta população, especialmente quando o peso dos pais é normal.

No entanto, deve ser ressaltado também que os pais têm um papel central no desenvolvimento das preferências alimentares e sobre a ingestão calórica de seus filhos, indicando que certas práticas alimentares, como controle excessivo sobre o quê e quanto a criança come, podem contribuir para o excesso de peso infantil. Pais de crianças de 0 a 4 anos que apresentavam alto risco para o desenvolvimento da obesidade tinham comportamentos característicos de um estilo de vida não saudável, em que aproximadamente 1 em cada 7 famílias não tomava o café da manhã; 43% consideravam produtos lácteos adoçados substitutos apropriados para o leite; e 39% das crianças tinham sempre refrigerantes à sua disposição. Um quinto dos pais relatou não ter tempo de sair com seus filhos e aproximadamente 1 em cada 10 crianças tinha um aparelho de TV no quarto.

De maneira geral, como as mães estão mais presentes em diversas situações familiares, elas são de particular interesse para se estudar o comportamento alimentar

das crianças, e dois aspectos têm sido colocados: a restrição e a pressão. A restrição envolve o acesso da criança às *junk foods* (qualquer salgadinho embalado que seja rico em calorias de baixo valor nutricional) e à quantidade total de alimentos, e a pressão estaria associada à criança comer alimentos saudáveis (em geral, frutas e vegetais) e a aumentar a ingestão de alimentos de modo geral. Dessa maneira, os pais podem criar ambientes que favoreçam o desenvolvimento de comportamentos e pesos saudáveis, ou podem promover o excesso de peso e distúrbios alimentares.

Evidentemente, existe certa tendência para as crianças gostarem principalmente de alimentos de alta densidade energética; entretanto, desde o nascimento, as predisposições genéticas são modificadas pelas experiências e, nesse contexto, durante os primeiros anos, os pais apresentam um papel particularmente importante. O estilo de vida dos pais é um fator crítico no desenvolvimento das preferências alimentares. É mais provável que as crianças comam em ambientes que sejam emocionalmente positivos. Irmãos, pares e pais podem atuar como modelos para encorajar a provar alimentos novos, pois a exposição repetida pode quebrar a resistência. Restringir o acesso a determinados alimentos aumenta a preferência da criança e forçá-la a comer um determinado alimento diminuirá o interesse pelo mesmo.

Uma recente publicação apresenta proposta de intervenção no estilo de vida de pré-escolares sobre os parâmetros fisiológicos e psicológicos no período de 1 ano. Nesse modelo foram incluídas as crianças, seus pais e professores, que receberam treinamento sobre a prática de atividade física e nutrição adequada por fisiologistas do exercício e nutricionistas. A intervenção consiste em lições sobre atividade física e a promoção da mesma, como atividade extracurricular; lições sobre nutrição, tempo de tela e sono; tarefas divertidas e materiais informativos para os pais e professores. Também foram realizadas medidas antropométricas, de composição corporal, capacidade aeróbia, habilidades motoras, duração do sono, comportamento e consumo alimentar, qualidade de vida, teste de atenção e memória.

Ter sido obeso em qualquer período da vida (lactente, pré-escolar, escolar) aumenta o risco de o adolescente apresentar excesso de peso em 3,63, 17,79 e 6,87 vezes, respectivamente. Vale ressaltar que todas as fases da infância são importantes para o estudo da obesidade, porém, a adolescência representa um período crítico para o desenvolvimento do excesso de peso. Nessa etapa do crescimento, o indivíduo

apresenta grande modificação da sua composição corporal, adquirindo aproximadamente 25% da sua estatura final e 50% da sua massa corporal.

Todas essas transformações têm efeito sobre o comportamento alimentar do adolescente, que tende a viver o momento atual, não se preocupando com as consequências de seus hábitos alimentares, que, muitas vezes, podem ser prejudiciais. Esses jovens estão participando cada vez mais da vida social, apresentando independência quanto aos horários e locais para realizarem suas refeições e, com frequência, comem rápido e fora de casa, não fazem o desjejum, pulam algumas refeições ou as substituem por lanches calóricos, consumindo maior quantidade de alimentos industrializados, permanecendo por mais tempo sedentários, diante de computadores e televisão.

Portanto, cabe aos profissionais de saúde ter atenção em relação à idade de início da obesidade e dos fatores que possam contribuir para isso, reduzindo, assim, os danos a curto e longo prazos. Além disso, o resultado do tratamento será positivo quando houver adesão, o que demanda esforço extra da equipe multiprofissional para a manutenção da motivação tanto do paciente como da família.

São extensos os estudos na literatura mostrando a importância e os benefícios do aumento da atividade física e da diminuição do sedentarismo juntamente com uma dieta equilibrada para redução e prevenção do excesso de peso.

A Academia Americana de Pediatria (1995) recomendou limitar a 1 a 2 h o uso de televisão por dia na tentativa de as crianças serem estimuladas a escolher outro tipo de passatempo, gerando maior atividade física e maior controle de peso. É importante destacar que as atividades devem ser divertidas e adequadas ao estilo de vida da criança e da família, independentemente do benefício à saúde. Atividades como pular amarelinha, passear com o cachorro, pular corda, cuidar do jardim, dançar, andar de bicicleta e de skate, podem ser mais facilmente incorporadas à rotina de vida de crianças e adolescentes.

Em um estudo com crianças paquistanesas obesas, verificou-se que 47% não praticavam atividade física e 80% tinham um alto consumo de *junk food*. Este consumo elevado foi verificado tanto em classes baixas quanto altas, ou seja, todas as crianças correm risco, pois esse tipo de alimento pode ocasionar excesso de gordura corporal, sendo necessário destacar que mais da metade dos pais dessas crianças pensavam que

seus filhos estavam se alimentando corretamente. Isso mostra a necessidade de educar os pais, as crianças e os adolescentes sobre os conceitos básicos de nutrição quanto a uma dieta equilibrada.

Recentemente, Prado *et al.* (2009) ofereceram tratamento multidisciplinar a longo prazo a 728 adolescentes obesos internados, que tinham uma média de idade de 15 anos, contemplando modificação no estilo de vida, restrição alimentar moderada, prática de atividade física regular, apoio psicológico, clínico e educacional. Verificou-se redução da massa corporal, da massa gorda e do IMC ($9,19 \pm 3,88$ e $7,72 \pm 3,99$ para meninos e meninas, respectivamente).

Entretanto, focar a intervenção apenas na orientação de indivíduos sobre mudança de hábitos alimentares e estilo de vida tem sido insuficiente, pois, muitas vezes, a família negligencia a doença na expectativa de uma solução espontânea, sendo necessário que todos participem dessas mudanças, pois, desse modo, tanto a perda de peso como a sua manutenção serão maiores.

Em estudo retrospectivo com 156 adolescentes atendidos no ambulatório de obesidade do Centro de Atendimento e Apoio ao Adolescente (CAAA), verificou-se que a média de redução do IMC foi de $0,66 \text{ kg/m}^2$ nos meninos e de $1,29 \text{ kg/m}^2$ nas meninas, sendo que o índice de gravidade da obesidade apresentou redução, chegando a valores de normalidade em 1,6% dos meninos e 2,2% das meninas. Os pacientes que apresentaram os melhores resultados foram aqueles que compareceram a mais consultas, revelando maior adesão ao tratamento, com variação de IMC da ordem de -15,12% no sexo masculino e -10,91% no sexo feminino. Esses valores podem estar associados à formação de vínculo entre o paciente e o profissional, podendo ser este um caminho promissor na busca da adesão ao tratamento e acompanhamento do sobrepeso/obesidade.

O estabelecimento da relação de confiança entre usuários e profissionais de saúde é, sem dúvida, um ponto importante, pois este é um processo que deve ser construído dia a dia, por meio da rotina, das relações pessoais, da interação dos profissionais envolvidos no cuidado à saúde. A satisfação com o nível do atendimento e com a atitude do profissional tem sido relatada como fatores que influenciam a adesão do paciente ao tratamento, que pode ser estabelecida principalmente se o paciente encontra o mesmo profissional em cada visita.

Também foi observado por Epstein *et al.* (2001) que quando pais obesos de crianças não obesas aumentaram o consumo de frutas e vegetais, houve uma modificação do hábito alimentar de seus filhos, o que demonstra, por conseguinte, a intervenção como uma ferramenta para a prevenção de obesidade em crianças de risco.

Trabalho preventivo realizado na Inglaterra, com escolares sadios de 7 a 11 anos, randomizados em grupo controle e de tratamento, no qual o principal objetivo era reduzir a ingestão de bebidas carbonatadas e acrescentar 1 hora de educação física na escola por semana durante o período de 1 ano, verificou um aumento de 0,1 escore-z do IMC no grupo controle e queda de 0,01 no grupo tratado. Após 3 anos, houve um aumento do sobrepeso em ambos os grupos, com reversão da melhora observada nos primeiros 12 meses. Nos trabalhos com maior duração, observa-se que mesmo que ocorra perda de peso, os pacientes não deixaram de ser obesos. Sendo assim, a literatura ainda é controversa sobre considerar positivo o resultado do tratamento da obesidade, independentemente da faixa etária. Acredita-se que, em adultos, a perda de 10% do peso pode acarretar melhora das comorbidades, mas para crianças e adolescentes, as expectativas devem ser individualizadas. Entretanto, qualquer diminuição no escore-z do IMC deve ser considerada um bom resultado terapêutico, até que as metas ideais a serem atingidas não sejam determinadas. Mesmo sabendo das dificuldades de obter bons resultados com a obesidade, os autores defendem a continuidade do atendimento individualizado, aprimorando-o e estimulando a busca de mecanismos para manter o paciente no ambulatório, sem esquecer da gravidade do problema, salientando a importância do diagnóstico precoce da obesidade, do apoio familiar, da mudança de hábitos alimentares e de atividade física saudáveis.

O CAAA do Departamento de Pediatria da UNIFESP tem um ambulatório específico para o tratamento da obesidade. É possível observar que o tratamento ambulatorial apresenta limitações, pois realizamos apenas orientações individualizadas em relação a nutrição, atividade física e apoio psicológico, mas sem condições efetivas para o acompanhamento da realização de algum tipo de atividade física. Com isso, o resultado desse atendimento depende muito do envolvimento do paciente com o tratamento e da adesão às orientações fornecidas. Também desenvolvemos há 15 anos o PAPO – Programa de Atividades para o Paciente Obeso –, que vem passando por alterações de acordo com os resultados de cada grupo. Seu objetivo é que os

adolescentes com excesso de peso envolvam-se de maneira duradoura com a prática de atividades físicas, alimentação adequada e aquisição de comportamentos e hábitos saudáveis, sempre por meio de uma atuação interdisciplinar, motivadora e significativa, visando à independência e à autonomia dos jovens com relação às decisões de adoção de hábitos saudáveis. Atualmente o programa é composto por 6 áreas com objetivos e conteúdos diferentes, mas complementares: Dança, Educação Física, Educação Nutricional, Modalidades Esportivas, Psicologia e Teatro, as quais são aplicadas em 14 semanas de aulas com 1 hora semanal de cada atividade. Como a maioria dos trabalhos, os resultados não são sempre promissores e a cada ano são feitos novos ajustes ao programa, na tentativa de aumentar a adesão dos pacientes, com atividades que despertem o interesse do adolescente.

Visto que o tratamento da obesidade não é tão eficaz, o ideal seria a prevenção e, para isso, Benjamin *et al.* (2008) coletaram dados sobre regulações estaduais existentes nos EUA, quanto ao cuidado à criança, fornecidos pelo National Resource Center for Health and Safety in Child Care. A partir desses dados, publicaram 7 itens que foram mais frequentemente citados em relação ao cuidado que se deve ter com a criança quanto à nutrição e atividade física, sendo destacados:

- A água deve ser livremente disponível para a criança
- Bebidas adoçadas são limitadas, sendo que alguns acreditam que elas poderiam ser servidas apenas em ocasiões especiais
- Alimentos de baixo valor nutricional devem ser limitados
- Não force a criança a comer
- Não utilize alimento como recompensa
- Apoio para amamentação e fornecimento de leite materno
- Limite o tempo de TV (33% dos estados apresentam regras quanto ao tempo de TV nos centros de cuidado à criança e 29% nos cuidados pela família em suas residências, sendo que alguns limitam o tempo de TV de 1 a 2 h por dia e outros não permitem que crianças menores de 2 anos assistam TV)
- Atividade física diária: alguns recomendam 20 min de atividade moderada e intensa para cada 3 h que a criança estiver nas creches, no entanto, existe outra proposta do estado de Massachusetts em que as crianças devem fazer 60 min de atividade física diária, tanto na creche quanto sob os cuidados da família.

Os autores concluíram que a maioria das recomendações estaduais quanto ao cuidado com a criança apresentam pequena preocupação em relação à obesidade, mas que esta revisão pode ser o primeiro passo em nível político para que outras regulamentações destinadas às creches sejam adotadas, considerando-se a prevenção da obesidade infantil.

Recentemente August *et al.* (2008) propuseram um guia prático para a prevenção e o tratamento da obesidade pediátrica, em que as medidas preventivas seriam as seguintes:

- Aleitamento materno, no mínimo, por 6 meses
- Os médicos devem estimular e participar dos esforços para educar crianças e pais sobre a aquisição de hábitos dietéticos e de atividade física saudáveis, e estimular os sistemas de educação a fornecerem cursos de saúde que promovam hábitos alimentares adequados
- Os médicos devem promover e participar da educação nas comunidades sobre hábitos dietéticos e atividade física saudáveis.

O principal objetivo é sempre prevenir a obesidade, pois uma vez detectada, o seu tratamento é difícil.

Em relação a medidas preventivas, o CAAA tem um Ambulatório de Adolescência Geral, no qual são fornecidas orientações para a aquisição de hábitos alimentares mais saudáveis, bem como o acompanhamento do estado nutricional do adolescente. Quando é identificada alguma alteração do estado nutricional, o adolescente já recebe todas as orientações necessárias para evitar o ganho de peso e a futura obesidade.

Como procurar formas, elaborar programas e mesmo sustentar projetos se não acreditássemos na prevenção ou mesmo na melhora do quadro de obesidade?

Realmente sabemos das limitações, das dificuldades, mas nosso papel é promover, por meio da maior conscientização dos pacientes, de seus pais e da sociedade como um todo, a aquisição de hábitos alimentares mais saudáveis e o equilíbrio entre ingestão e consumo calóricos.

A cada dia buscamos ampliar nossos conhecimentos e, nesse sentido, há uma recente publicação de Baranowski *et al.* (2009), que possivelmente poderá modificar o modo como muitos pesquisadores vêm trabalhando e talvez auxiliar na busca de modelo

preventivo mais satisfatório. Segundo esses autores, os programas de intervenção alcançam alteração comportamental se forem realizadas mudanças nas variáveis mediadoras, que vêm de teorias ecológicas, sociais e psicológicas, as quais induzirão mudanças relativamente estáveis no comportamento. As implicações desse modelo são: (a) os comportamentos associados ao problema de saúde necessitam ser bem selecionados; (b) os mediadores ecológico, social e psicológico, que estão associados ao comportamento, também precisam ser identificados; (c) os programas de intervenção deverão ser desenvolvidos de modo a efetivamente manipularem os mediadores a um nível considerado aceitável. Assim, o primeiro passo de um programa de intervenção é escolher a população alvo (p. ex., crianças de 7 a 9 anos) utilizando um canal específico (p. ex., ensino fundamental). Indicadores de adiposidade (p. ex., IMC circunferência abdominal, relação cintura/estatura, dobras cutâneas) devem ser cuidadosamente selecionados, pois a medida inadequada, mesmo com um grande número amostral, torna difícil a detecção do efeito, podendo levar à conclusão errônea.

No caso da obesidade, a identificação de um comportamento que necessita ser alterado é mais difícil, pois não há, nesse caso, causas comportamentais que sejam claramente identificadas de modo universal. O comportamento que apresenta uma relação com o problema de saúde pode existir em certos grupos (p. ex., crianças em idade de ensino fundamental), mas não em nenhum objetivo de intervenção. Este é o caso da relação entre bebidas adoçadas e obesidade, consumo de gorduras, sacarose etc., que podem ser simplesmente indicativos de uma dieta de má qualidade, mas não apresentarem associação com a obesidade. Esse tipo de dificuldade também é verificado a nível de atividade física, principalmente quando a qualidade de medida é autorrelatada.

Em função do exposto, os autores propõem que pesquisas bem delineadas podem ser as melhores contribuições para a prevenção da obesidade e, para isso, precisariam obedecer aos seguintes padrões: os métodos empregados devem apresentar alta reprodutibilidade e validade; identificar possíveis fatores transversais confundidores ou moderadores, otimizando o efeito comportamental longitudinal, que incluíssem medidas que apresentam viés comum. Esse trabalho propõe como segundo passo que os pesquisadores selezionem as variáveis demográficas, ecológicas, sociais, psicológicas e biológicas que se tornarão as moderadoras para a intervenção, e que posteriormente identifiquem quais as variáveis serão priorizadas a serem modificadas e quais os

procedimentos deverão ser utilizados para maximizar esta ação teórica. Na Califórnia, o Instituto de Medicina identifica nas comunidades um líder que será treinado para obter estratégias de prevenção a obesidade. Se for bem-sucedido, será o responsável por trabalhar com as famílias e essas com as demais. Esse modelo de mudança agirá em outras comunidades, trabalhando com educação alimentar, treinamento em relação às medidas antropométricas, orientações nutricionais para os americanos e incentivo à atividade física.

Assim, deve ser implementado um estudo piloto facilitando o processo de avaliação e, após essa etapa, os pesquisadores terão os protocolos e a experiência fundamentais para todos os procedimentos de implementação, intervenção e avaliação, sendo a eficácia da proposta o próximo passo.

Bibliografia recomendada

- American Academy of Pediatrics, Committee on Communications. Children adolescents and television. *Pediatrics*. 1995; 96:786-7.
- Antonogeorgos G, Panagiotakos DB, Papadimitriou A, Priftis KN, Anthracopoulos M Nicolaïdou P. Breakfast consumption and meal frequency interation with childhood obesity. *Pediatr Obes*. 2012 Feb; 7(1):65-72.
- Ashmika M, Ramasawmy D, Pugo-Gunsam P, Jeewon R. An assessment of the breastfeeding practices and infant feeding pattern among mothers in Mauritius. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2013; Article ID 243852, 8 pages doi:10.1155/2013/243852.
- August GP, Caprio S, Fennoy *et al*. Prevention and treatment of pediatric obesity: An endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4576-99.
- Baranowski T, Bryan GT, Rassin DK *et al*. Ethnicity, infant-feeding practices, and chidwood adiposity. *J Dev Behav Pediatr*. 1990; 11:234-9.
- Baranowisk T, Cerin E, Baranowisk J. Steps in the design, development and formative evaluation os obesity prevention-related behavior change trials. *Inter J Beh Nutr Phys Act*. 2009; 6:6.
- Basu S, Vellakkal S, Agrawal S, Stuckler D, Popklin *et al*. Averting Obesity and Type 2 Diabetes in India through Sugar-Sweetned Bererage Taxation: A Economic-Epidemiologic Modeling Study. 2014; *Plos Med* 11(1): e1001582. Doi:10.1371/journal.pmed.1001582.

- Behl M, Rao D, Aagaard K, Davidson TL, Levin ED, Theodore A, Srinivasan SS *et al.* Environ Health Perspect 121:170–180 (2013). <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1205404> [Online 11 December 2012].
- Bener A, Mahdi HSA, Ali A, Nufal AM, Vachhani KJ, Tewfik I. International Journal of Food Sciences and Nutrition. 2011; 62(1):60-62.
- Benjamin SE, Cradock A, Walker EM *et al.* Obesity prevention in child care: A review of U.S state regulations. BMC Public Health. 2008, 8:188.
- Benton D. Role of parents in the determination of the food preferences of children and the development of obesity. Int J Obes Metab Disord. 2004; 28(7):858-69.
- Bereket A, Atay Z. Current Status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2012; 4(1):1-7.
- Blakely T, Wilson N, Kaye-Blake B. Taxes on Sugar-Sweetened Beverages to Curb Future Obesity and Diabetes Epidemics. 2014; PLoS Med 11(1): e1001583 doi:10.1371/journal.pmed.1001583.
- Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de atenção básica: Obesidade. 2006. Acessado em 2006. Disponível em: http://dtr2004.saude.gov.br/dab/caderno_ab.php.
- Briggs AD, Mytton OT, Kehlbacher A, Tiffin R, Rayner M *et al.* (2013) Overall and income specific effect on prevalence of overweight and obesity of 20% sugar sweetened drink tax in UK: econometric and comparative risk assessment modelling study. BMJ 347: f6189. doi: 10.1136/bmj.f6189.
- Cardoso AS, Gonzaga NC, Medeiros CCM, Carvalho DF. Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents. J Pediatr (Rio J). 2013; 89(4):412-8.
- Carvalho MA, Carmo I, Breda J, Rito AI. Análise comparativa de métodos de abordagem da obesidade infantil. Rev. Port. Sau. Pub. [periódico na Internet]. 2011 Jul[citado 2014 Maio 21]; 29(2):148156. Disponível em: http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php-script=sci_arttext&pid=S0870-90252011000200008&lng=pt.
- Cintra IP, Ferrari GLM, Soares ACSV, Passos MAZ, Fisberg M, Vitalle MS. BMJ Pediatrics [Internet]. 2013;13:96. Available from: <http://biomedcentral.com/141-2431/13/96> 31.
- Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyikas S, Robinson TN *et al.* Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. Circulation. 2005; 111(15):1999-2012.
- Davis MM, McGonagle K, Schoeni RF, Stafford F. Grandparental and parental obesity influences on childhood overweight: implications for primary care practice. J Am

- Board Fam Med. 2008; 21(6):549-54.
- Dewey KG. Is breastfeeding protective against child obesity? J Hum Lact. 2003; 19:9-18.
- Dietz WH, Robinson TN. Clinical practice. Overweight children and adolescents. N Engl J Med. 2005; 352:2100-9.
- Doak CM, Visscher T.L.S, Renders C.M, Seidell J.C. The Prevention of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: a Review of Interventions and Programmes Rev. Obesity Reviews. 2007; 7:111-36.
- Elliott MA, Cooperman NM, Jacobson MS. Pediatric obesity prevention and management. Minerva Pediatr 2004; 56:265-76.
- Epstein LH, Gordy CC, Raynor H^Aet al. Increasing fruit and vegetable intake and decreasing fat and sugar intake in families at risk of childhood obesity. Obes Res.2001; 9:171-78.
- Evaluation of the Association between Maternal Smoking, Childhood Obesity, and Metabolic Disorders: A National Toxicology Program Workshop Review. Environ Health Perspect. 2013;121:170-180.
- Fernandes RL, Franzói S, Bueno FC. Obesidade infantil alterações respiratórias: um revisão da literatura. Rev. ININGÁ Review. 2011; 7(2): 104-15.
- Fisberg M, Baur L, Chen Wet al. Obesity in children and adolescents: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr.2004; 39:S678-87.
- Flores LS, Gaya AR, Petersen RD, Gaya AC. Trends of underweight, overweight, and obesity in Brazilian children and adolescents. J Pediatr (Rio J). 2013; 89:456-61.
- Flynn MAT, McNeil DA, Maloff B. et al. Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with ‘best practice’ recommendations. Obesity reviews. 2006;7 (Suppl. 1):7-66.
- Freudenberg N. Commentary: Reducing inequalities in child obesity in developed nations: What do we know? What can we do?. Revista Portuguesa de Saúde Pública 2013; 31(1): 115-122.
- Loureiro, MIG, Freudenberg N. Engaging municipalities in community capacity building for childhood obesity control in urban settings. Family Practice. 2012; 29:i24-i30.
- Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. Obesity (Silver Spring). 2013 May;21(5):1046-55.
- Gaillard R, Steegers EA, Duijts L, Felix JF, Hofman A, Franco OH, Jaddoe VW. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the generation R study. Hypertension. 2014 Apr; 63(4):683-91.

- Gillman MW, Rifas? Shiman SL, Camargo Jr CA *et al.* Risk of overweight among adolescents who were breastfeeding as infants. *JAMA*. 2001; 285: 2461-2467.
- Golan M, Crow S. Targeting parents exclusively in the treatment of childhood obesity: long-term results. *Obes Res*. 2004;12:357-61.
- Gorog K, Pattenden S, Antova T, Niciu E, Rudnai P, Scholtens S, Splichalova A Slotova K, Vokó Z, Zlotkowska R, Houthuijs D. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity: results from the CESAR Study. *Matern Child Health J*. 201 Oct;15(7):985-92.
- Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2005; 162:397-403.
- He Q, Karlberg J. BMI in Childhood and Its Association with Height Gain, Timing of Puberty, and Final Height. *Rev. Pediatric Research*. 2001; 49(2):244-51.
- Heald EP. Adolescent nutrition. *Med Clin North Am*. 1975; 59:1329-36.
- Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, Ruan WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA*. 2001; 285: 2453-60.
- Huang TK, Glass TA. Transforming Research Strategies for Understanding and Preventing Obesity. *Jama*. 2008; 300(15):1811-3.
- Kac G, Velasquez-Melendez G. The nutritional transition and the epidemiology of obesity in Latin America. *Cad. Saúde Pública*. 2003; vol.19 suppl.1, p.4-5.vol. sp.
- Kallem S, Scott AC, Rosenthal L, Chen E, Peters SM, McCaslin C, Ickovics RJ. Shaped and persist: A protective factor for elevated BMI among low-socioeconomic – status children. *Obesity*. 2013; 21(9):1759-63.
- Khashayar P, Heshmat R, Qorbani M, Motlagh ME, Aminaee T, Ardalan Get *et al.* Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk Factors in a National Sample of Adolescent Population in the Middle East and North Africa: The CASPIAN III Study. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:702095.
- Kolagota L, Adams W. Ambulatory management of childhood obesity. *Obes Res*. 2004; 12: 275-283.
- Kosti RI, Panagiotakos DB. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. *Cent Eur J Public Health*. 2006; 14:151-9.
- Laguna M, Ruiz JR, Gallardo C, Garcia TP, Lara MT, Aznar S. Obesity and physical activity patterns in children and adolescents. *Journal of Pediatrics and Child Health* 2013; 49:942-949.
- Leão LSCS, Araújo LMB, Moraes LTLP, Assis AM. Prevalência de obesidade em escolares de Salvador, Bahia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003; 47(2):151-7.
- Leonard MB, Shults J, Wilson BA, Tershakovec AM, Zemel BS. Obesity during childhood and adolescence augments bone mass and bone bimensions. *The American*

- Journal of Clinical Nutrition. 2004; 80: 514-23.
- Loke K Y. Consequences of childhood and adolescent obesity. Asia Pacific J Clin Nutr. 2002; 11(3):S702-4.
- Mello ED, Luft VC, Meyer F. Obesidade infantil: como podemos ser eficazes? Jornal de Pediatria. 2004; 80(3):173-82.
- Milla A, Cesar MC, Vespasiano BS, Montebelo MIL. Análise da composição corporal dos hábitos alimentares e do nível de atividade física de alunos de uma escola pública e uma particular de Santa Bárbara D'Oeste – SP. Revista da faculdade de Educação Física da UNICAMP. 2013;V11(3):114-128.
- Nader PR, O'Brien M, Houts *et al*. Identifying risk for obesity in early childhood. Pediatrics. 2006; 118:594-601.
- Niederer I, Kriemler S, Zahner L, Bürgi F, Ebenegger V, Hartmann T, Meyer U, Schindler C, Nydegger A, Marques-Vidal P, Puder JJ. Influence of a lifestyle intervention in preschool children on physiological and psychological parameters (Ballabeina): study design of a cluster randomized controlled trial. BMC Public Health. 2009;9:94.
- O'Connor K, Shariff I, Huberman H, Ozuah PO. Can anticipatory guidance prevent childhood obesity? Results of a randomized control trial. Proc of Annual Meeting of the Pediatric Academic Societies. 2005; (Abstract 1776):14-17.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. JAMA. 2006; 295:1549-55.
- Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP *et al*. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. Rev. Nutr. 2004; 17:237-245.
- Owen CG, Martin RM, Whincup PH *et al*. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. Pediatrics. 2005; 115:1367-77.
- Pardo IM, Mercadante MP, Zanatta MF, Ramos VCS, Nascimento SD, Miranda JE. Prevalência de excesso de peso entre estudantes de ensino fundamental de escola pública e privada em Sorocaba, São Paulo, Brasil. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2013; 8(26):43-50.
- Passos MAS *et al*. Body mass index percentiles in adolescents of the city of São Paulo, Brazil, and their comparison with international parameters. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010; 54(3).
- Pesquisa de Orçamentos Familiares. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças Adolescentes e Adultos no Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2008-2009. Disponível em

- [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_
- Prado WL, Siegfried A, Damaso AR, Carnier J, Piano A, Siegfried W. Efeitos da terapia multidisciplinar a longo prazo sobre a composição corporal de adolescentes internados com obesidade severa. *J. Pediatr (Rio J)*. 2009; 85(3):243-8.
- Rivera JA, de Cossio TG, Pedraza LS, Aburto TC, Sanchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Apr; 2(4):321-32.
- Robbins JM, Mallya G, Polansky Met al. Prevalence, Disparities, and Trends in Obesity and Severe Obesity Among Students in the Philadelphia, Pennsylvania School District, 2006–2010. *Prev Chronic Dis*. 2012; 9:120118. DOI <http://dx.doi.org/10.5888/pcd9.120118>.
- Sá MPG. Fatores que podem interferir na efetividade do tratamento da obesidade em adolescentes. Monografia de conclusão do Curso de Especialização em Adolescência para Equipe Multidisciplinar pelo Centro de Atendimento e Apoio ao Adolescente do Departamento de Pediatria da UNIFESP. 2006.
- Scaglioni S, Salvioni M, Galimberti C. Influence of parental attitudes in the development of children eating behaviour. *British J Nutr*. 2008; 99(Suppl 1):S22-5.
- Shrewsbury VA, Baur LA, Nguyen B, Steinbeck KS. Transition to adult care in adolescent obesity: a systematic review and why it is a neglected topic. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Apr; 38(4):475-9.
- Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. Childhood obesity: a determinant of adolescent and adult hypertension. *Int J Prev Med*. 2014 Mar; 5(Suppl 1):S71-2.
- Silveira D, Taddei JA, Escrivão MA, Oliveira FL, Ancona-Lopes F. Risk factors for overweight among Brazilian adolescents of low-income families: a case-control study. *Public Health Nutrition*. 2006; 9(4):421-8.
- Silveira JA, Colugnati FA, Cocetti M, Cocetti M, Taddei JA. Secular trends and factors associated with overweight among Brazilian preschool Children: PNSN – 1989 PNDS – 1996, and 2006/07. *J Pediatr (Rio J)*. 2014; 90:258-66.
- Soares LD, Petroski EL. Prevalência, Fatores de Risco e Tratamento da Obesidade Infantil. *Rev. Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*. 2003; 5(1):63-74.
- Stein AD. Overweight in children: a growing problem. *J Pediatr (Rio de Janeiro)*. 2014; 90:218-20.
- Steinberg J, Daniels SR. Obesity, Insulina Resistance, Diabetes and Cardiovascular Risk in Children: An American Heart Association Scientific Statement From the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on

Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Jou of the American Heart Association. 2003; 107:1448-53.

Suglia SF, Clark CJ, Gary-Webb TL. Adolescent obesity, change in weight status, and hypertension: racial/ethnic variations. Hypertension. 2013 Feb; 61(2):290-5.

Tanski SE, Abrans M, Auinger P, Weitzman M. 2005. Parent reports of communication, interaction, and receipt of anticipatory guidance in pediatric healthcare encounters. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, May 17, 2005. Pediatr Res. 57 (Suppl): 2797 (Abstract)

Temesgen M. Nutritional Status of Ethiopian Weaning and Complementary Foods: A Review. 2013.2: 621 doi:10.4172/scientificreports.621.

The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. JAMA. 2010; 304:

Vázquez-Nava F, Treviño-García MN, Vázquez-Rodríguez CF, Vázquez-Rodríguez EM. Association between family structure, maternal education level, and maternal employment with sedentary lifestyle in primary school-age children. J. Pediatr. (Rio J.). 2013; 89(2):145-50.

Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. BMJ. 1999; 319:147-50.

Warraich HJ, Javed F, Faraz-ul-Haq H, Khawaja FB, Saleem S. 2009. Prevalence of obesity in school-going children of Karachi. Plos one. 4(3):e4816.doi.10.1371/journal.pone.0004816.

WHO – World Health Organization. Obesity and overweight. Disponível em <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>. Acesso em: 07 out. 2011.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. The journal of the American Medical Association. 2006; 295:1549-55.

Wilcox S, Sharpe PA, McGrievy GT, Granner M, Baruth M. Frequency of consumption at fast-food restaurants is associated with dietary intake in overweight and obese women recruited from financially disadvantaged neighborhoods. Nutrition Research. 2013; 33(8):636-646.

WHO. World health statistics. Available at: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/ES_WHS2012_Brochure. Accessed: March 23, 2013.

Yamborisut U, Mo-Suwan L. Prevalence of childhood and adolescent obesity in Thailand: a review. J Med Assoc Thai. 2014 Jan; 97(1):44-51.

Zambon MP, Antonio MARG, Mendes RT, Filho AAB. Crianças e adolescentes

obesos: dois anos de acompanhamento Interdisciplinar. Rev. Paul Pediatr. 2008; 26(2):130-5.



Fisiopatologia e Laboratório

PARTE 2

Capítulo 7 | Fisiopatologia da Obesidade e da Ciclicidade do Peso

Capítulo 8 | Regulação Central do Balanço Energético

**Capítulo 9 | Regulação Periférica
do Balanço Energético**

Capítulo 10 | Determinantes Endócrinos da Obesidade

Capítulo 11 | Genética Molecular da Obesidade

**Capítulo 12 | Importância da Nutrição Perinatal no Desenvolvimento da
Obesidade e da Síndrome Metabólica**

**Capítulo 13 | Aspectos Epidemiológicos da Obesidade e da Síndrome
Metabólica | Ênfase no Papel de Fatores Dietéticos**

**Capítulo 14 | Tecido Adiposo Ectópico como Fator de Risco para
Resistência Insulínica**

Capítulo 15 | Obesidade e Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal

Capítulo 16 | Fisiologia e Morfologia do Tecido Adiposo Humano

Capítulo 17 | Atividade do Sistema Nervoso Simpático na Obesidade

Capítulo 18 | Hormônios Tireoidianos e Obesidade

Capítulo 19 | Investigação Laboratorial na Resistência à Insulina

Fisiopatologia da Obesidade e da Ciclicidade do Peso

Adriana P. Angelucci e Marcio C. Mancini

Introdução

Diante da epidemia de obesidade que a humanidade vem enfrentando, torna-se muito importante o entendimento de quais motivos têm levado as pessoas a ganharem tanto peso, pois somente assim será possível combater e prevenir efetivamente as consequências mórbidas do excesso de peso.

De um modo bem simplista, entende-se que as pessoas engordam porque comem muito e são sedentárias. Durante muito tempo, e ainda atualmente por uma grande parte da população, a obesidade foi considerada consequência apenas de fatores comportamentais, relacionados com a falta de força de vontade, por exemplo. Hoje em dia, sabe-se que a fisiopatologia da obesidade é complexa e que existem, sim, indivíduos altamente suscetíveis ao ganho de peso e outros altamente resistentes. Inúmeros fatores genéticos, ambientais e comportamentais influenciam o balanço energético e o controle do peso.

O objetivo deste capítulo é expor os componentes do balanço energético, detalhar os fatores que os influenciam e sua relação com o aparecimento da obesidade. Além disso, será feita uma revisão dos mecanismos que podem estar envolvidos na dificuldade do tratamento da obesidade a longo prazo, ou seja, os mecanismos responsáveis por reganho de peso após o tratamento (“efeito sanfona”), bem como as possíveis implicações da ciclidade do peso na saúde.

Balanço energético

Assim como todos os organismos vivos, o corpo humano necessita de energia como combustível para suas funções vitais, a qual é obtida predominantemente pela ingestão de alimentos. Como as células necessitam de combustível o tempo todo, mas nos alimentamos apenas durante poucas horas do dia, é necessário que haja alguma forma de estocar energia. No corpo humano, são os reservatórios de glicogênio (no fígado e nos músculos) e, principalmente, de gordura (no tecido adiposo) que suprem a constante demanda energética.

Os seres humanos e os mamíferos, em geral, são capazes de equiparar a ingestão alimentar ao gasto energético, o que possibilita a manutenção do peso corporal relativamente estável por longos períodos de tempo. Isso é resultado de um complexo sistema fisiológico de regulação da homeostase energética, que atua principalmente por meio da integração de sinais periféricos a centros reguladores hipotalâmicos, descritos com mais detalhes em outros capítulos deste livro. O objetivo primordial desse sistema é garantir ao organismo a disponibilidade de energia mesmo em situações de falta de alimentos, ou seja, é um mecanismo de defesa contra a escassez de energia que pode não funcionar tão bem em situações de abundância calórica.

Além disso, a ingestão de alimentos pelos seres humanos está regulada também por mecanismos menos conhecidos, relacionados com um sistema de prazer e recompensa, que não necessariamente age em cooperação com o sistema homeostático.

O ganho de peso e o progressivo aumento da massa adiposa acabam limitando o ganho ponderal adicional. Isso acontece porque, conforme o peso aumenta, aumenta também o gasto energético total (GET), devido ao aumento da taxa metabólica de repouso e do custo energético dos movimentos. Da mesma forma, o aumento da massa adiposa produz fatores circulantes que podem reduzir a ingestão calórica. Além disso, o desequilíbrio energético crônico acarreta situações como a resistência à insulina (RI), que, por levar ao aumento da lipólise, à diminuição da oxidação de glicose e ao consequente aumento na oxidação das gorduras, acaba por limitar o ganho de peso adicional. Na essência, tornar-se obeso possibilita um reajuste do balanço energético, porém nivelado em um peso maior. Observado sob esse aspecto, o desenvolvimento da obesidade pode ser considerado não como um defeito adaptativo, mas como uma resposta natural ao nosso ambiente atual.

Em última análise, o principal determinante para o aparecimento da obesidade é o

desequilíbrio energético, ou seja, uma ingestão excessiva de calorias em relação ao gasto energético durante um período de tempo, o que provoca um balanço positivo. Esse desequilíbrio é resultado da interação de fatores genéticos, ambientais e comportamentais.

Equilíbrio entre os nutrientes

Existem diferenças importantes entre os estoques de carboidrato, proteína e gordura no organismo. Conforme se observa na Tabela 7.1, a primeira significativa e importante diferença é em relação à quantidade: o corpo humano é capaz de armazenar até 300 vezes mais calorias sob a forma de gordura do que de carboidrato (glicogênio). Outra diferença está relacionada com a utilização: carboidratos são utilizados mais rapidamente, enquanto as gorduras garantem o fornecimento a longo prazo. Dessa maneira, obesos sobrevivem muito mais tempo em privação calórica do que magros, devido à reserva de triglicerídios (TG) no tecido adiposo. As reservas de carboidrato e proteínas são controladas de forma muito mais rígida do que as de gordura. Isso só ocorre porque o balanço de cada um dos nutrientes é regulado individualmente, tanto em relação ao armazenamento quanto em relação à sua utilização como combustível.

Tabela 7.1 Comparação do tamanho das reservas corporais dos macronutrientes em indivíduos obesos e não obesos.

Macronutriente	Indivíduo magro de 70 kg		Indivíduo obeso de 100 kg	
	Gramas	kcal	Gramas	kcal
Carboidratos	500	2.000	600	2.400
Gorduras	13.000	120.000	37.600	350.000
Proteínas	6.250	25.000	7.000	28.000

► Balanço de proteínas

As proteínas constituem normalmente cerca de 15% do total de calorias da dieta. Já com relação ao total de calorias estocado no organismo de um homem de 70 kg, até um quinto é composto de proteínas. A ingestão diária de proteínas equivale a pouco mais de 1% do total proteico armazenado. Os estoques de proteínas aumentam em resposta a

determinados estímulos (como hormônio de crescimento, androgênios e atividade física), e não simplesmente em resposta a um aumento da ingestão dietética. O balanço proteico é, portanto, rigidamente controlado e seu desequilíbrio não está envolvido diretamente no aparecimento da obesidade, embora se saiba que, indiretamente, a ingestão proteica pode afetar o balanço das gorduras.

► Balanço de carboidratos

Normalmente, os carboidratos são as principais fontes de calorias provenientes da dieta, embora os estoques corporais de glicogênio sejam muito limitados (em média, de 500 a 1.000 g ou de 2.000 a 4.000 kcal). A ingestão diária de carboidratos corresponde a 50 a 100% dos estoques, comparado a apenas 1% das proteínas e gorduras. Com isso, os estoques de carboidratos variam muito mais em questão de horas ou dias do que os estoques de proteínas e gorduras.

Assim como acontece com as proteínas, os estoques de glicogênio são rigidamente controlados: o aumento na ingestão dietética de carboidratos estimula o armazenamento de glicogênio, aumenta a oxidação da glicose e suprime a oxidação das gorduras. O excesso de carboidratos que não é convertido em glicogênio é oxidado (e não transformado em gordura), de forma a manter o balanço equilibrado. Dessa forma, um aumento crônico na ingestão de carboidratos não causa diretamente o ganho de peso, porque os estoques são limitados, a conversão em gorduras ocorre de forma extremamente rara em seres humanos e existe um aumento da oxidação para compensar o aumento da ingestão.

► Balanço de gorduras

Diferentemente do que ocorre com as proteínas e os carboidratos, os estoques de gordura do organismo são enormes e a ingestão de gorduras não tem influência na oxidação dos ácidos graxos. Assim como as proteínas, a ingestão diária de gordura na dieta corresponde a menos de 1% dos estoques, embora o organismo armazene seis vezes mais calorias sob a forma de gordura do que de proteína.

Se um aumento na quantidade e na porcentagem de gordura na dieta não altera a utilização dos ácidos graxos como substrato energético, o que promove a oxidação das

gorduras? A quantidade de gordura corporal promove um efeito pequeno, porém significativo, na oxidação dos ácidos graxos, que, de certa forma, atenua o ganho de peso. Entretanto, o grande determinante da oxidação das gorduras é o equilíbrio energético: quando é negativo (*i. e.*, quando o gasto é maior que a ingestão), a oxidação das gorduras aumenta.

Os estoques de gordura funcionam como um “tampão” do equilíbrio energético. Um balanço negativo de 200 kcal em 24 h representa 200 kcal saindo dos estoques de gordura, assim como um excesso de 200 kcal em 24 h resulta em 200 kcal a mais no tecido adiposo. Como as taxas de oxidação dos aminoácidos e da glicose se ajustam à quantidade ingerida, a oxidação das gorduras é determinada pela diferença entre o GET e a ingestão calórica sob a forma de carboidratos e proteínas, mais do que pela ingestão calórica sob a forma de gordura consumida em um dia.

Resumindo, em condições fisiológicas, a gordura é o único nutriente capaz de se manter em um desequilíbrio crônico entre ingestão e oxidação, o que promove um aumento do tecido adiposo. Os outros macronutrientes influenciam indiretamente o ganho de adiposidade.

Considerações sobre genética e ambiente

A obesidade é uma doença poligênica e o aumento expressivo de sua prevalência nas últimas décadas é resultado principalmente de mudanças no “ambiente”, ou seja, aumento do consumo de alimentos altamente calóricos e diminuição do gasto energético pela atividade física (GEAF).

A chance de um indivíduo se tornar obeso na vida adulta é influenciada tanto pelo fato de ter sido uma criança obesa quanto pelo fato de ter pelo menos um dos pais obeso. Por exemplo, o risco de ser um adulto obeso dos 21 aos 30 anos varia de 8%, para pessoas que foram obesas entre 1 e 2 anos de idade mas possuem pais magros, a 79%, para aquelas que foram obesas dos 10 aos 14 anos e possuem pelo menos um dos pais obesos. Crianças que se tornam obesas a partir dos 6 anos de idade têm mais de 50% de chance de se tornarem adultos obesos.

Nos seres humanos, a carga genética explica de 40 a 70% da diferença de peso corporal entre os indivíduos. Esses dados são provenientes de estudos com gêmeos monozigóticos e dizigóticos. Entretanto, os gêmeos, como membros da mesma família,

compartilham o mesmo ambiente, o que torna difícil separar a importância de cada aspecto individualmente. Além disso, mesmo em estudos feitos com pares de gêmeos que crescem em ambientes separados, deve-se lembrar que os gêmeos compartilharam o mesmo ambiente intrauterino, o que também contribui para futuras diferenças na massa corporal.

A importância da carga genética (e, de forma menos conhecida, do ambiente intrauterino) na determinação do índice de massa corporal (IMC) pode ser demonstrada em um estudo dinamarquês com mais de 5 mil indivíduos que foram adotados, e, portanto, cresceram em um ambiente afastado de seus pais biológicos. Os dados mostraram uma correlação muito forte do IMC com os pais biológicos e fraca com os pais adotivos.

Nem todos os indivíduos ganham a mesma quantidade de peso quando expostos a dietas hipercalóricas. Um estudo realizado com 12 pares de gêmeos monozigóticos submetidos à dieta hipercalórica (acréscimo de 1.000 kcal/dia) mostrou grande variação de ganho de peso entre os indivíduos, porém os membros do par ganharam peso de forma semelhante, demonstrando o componente genético do potencial para a obesidade.

Por outro lado, estudos em populações específicas demonstram bem o efeito do ambiente em indivíduos geneticamente suscetíveis. É clássico o estudo com os índios Pima, oriundos do México, que passaram a viver no Arizona, EUA. A partir da segunda metade do século 20, com a incorporação de um estilo de vida com dieta muito rica em gordura e sedentarismo, houve uma epidemia de obesidade e diabetes nessa população. Em contrapartida, os índios que permaneceram no México, com a mesma carga genética, porém isolados do “ambiente obesogênico”, apresentaram uma incidência muito menor dessas doenças. Da mesma forma, estudos com aborígenes australianos tipicamente magros, ativos e adeptos de uma dieta pobre em gordura e calorias, mostram aumento dos casos de diabetes e hipertrigliceridemia, paralelo ao aumento do IMC, quando essa população passou a viver num ambiente urbano.

Expostos a um mesmo ambiente, alguns indivíduos são muito mais propensos a ganhar peso do que outros. Isso ocorre, entre outras coisas, por diferenças em múltiplos genes envolvidos em diversos aspectos do balanço energético, como, por exemplo, a capacidade de formar tecido adiposo (lipogênese) e a de utilizar a gordura como

substrato energético, como será explicado adiante. Em situações mais raras, mutações específicas em genes relacionados de forma direta ao controle hipotalâmico do apetite causam obesidade grave com pouca influência do ambiente, causada pelas doenças monogênicas, descritas em outro capítulo.

Pode-se considerar, então, que, conforme ilustrado na Figura 7.1, em uma população com disponibilidade calórica limitada, os indivíduos com alta suscetibilidade genética podem ter um grau de adiposidade relativamente maior que a média, mas em níveis absolutos normais ou até baixos. Entretanto, submetida a dietas hipercalóricas e hipergordurosas, o grau de adiposidade será maior em todos os indivíduos, levando os geneticamente mais suscetíveis à obesidade mórbida.

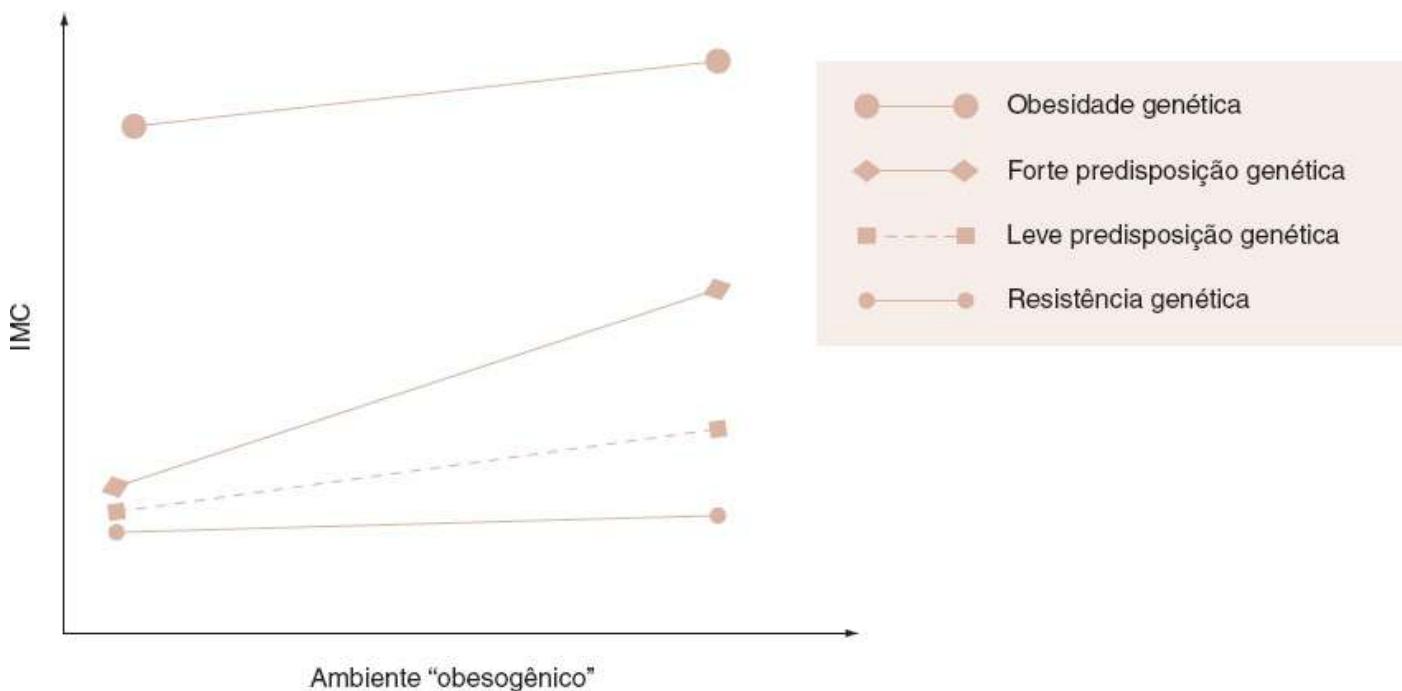


Figura 7.1 Interação entre genética e ambiente na fisiopatologia da obesidade: existem raros casos de obesidade genética em que o indivíduo se torna muito obeso, independentemente do efeito do ambiente. Na maioria dos casos, é o “ambiente obesogênico” que determina a obesidade, em maior ou menor grau, a depender da suscetibilidade genética. IMC: índice de massa corporal.

Considera-se, portanto, que a obesidade, na grande maioria dos casos, seja consequência de um “ambiente obesogênico” em um indivíduo geneticamente predisposto.

Determinantes do desequilíbrio energético

O desequilíbrio energético é determinado por um ou mais dos seguintes fatores, que atuam de forma conjugada ou alternada: aumento da ingestão alimentar, diminuição do gasto energético, aumento da capacidade de estocar gordura, diminuição da capacidade de oxidação das gorduras. Cada um desses fatores, por sua vez, tem múltiplas causas. A Figura 7.2 resume os principais pontos que serão expostos a seguir e detalhados também em outros capítulos deste livro.

► Aumento da ingestão alimentar

Os mecanismos fisiológicos de regulação da ingestão alimentar envolvem a sensação de fome (que leva um animal a procurar alimentos e a ingeri-los), a sensação de prazer na ingestão de alimentos (que o leva a continuar com uma refeição), a sensação de saciação (que o leva a interromper uma refeição) e a sensação de saciedade (que o leva a adiar a refeição seguinte). Qualquer fator que interfira nos mecanismos de fome, prazer, saciação e saciedade pode interferir no padrão de ingestão alimentar. Por exemplo, fatores que diminuem a saciação levam ao hábito de fazer grandes refeições (hiperfagia), enquanto fatores que diminuem a duração da saciedade levam ao aumento da frequência das refeições.

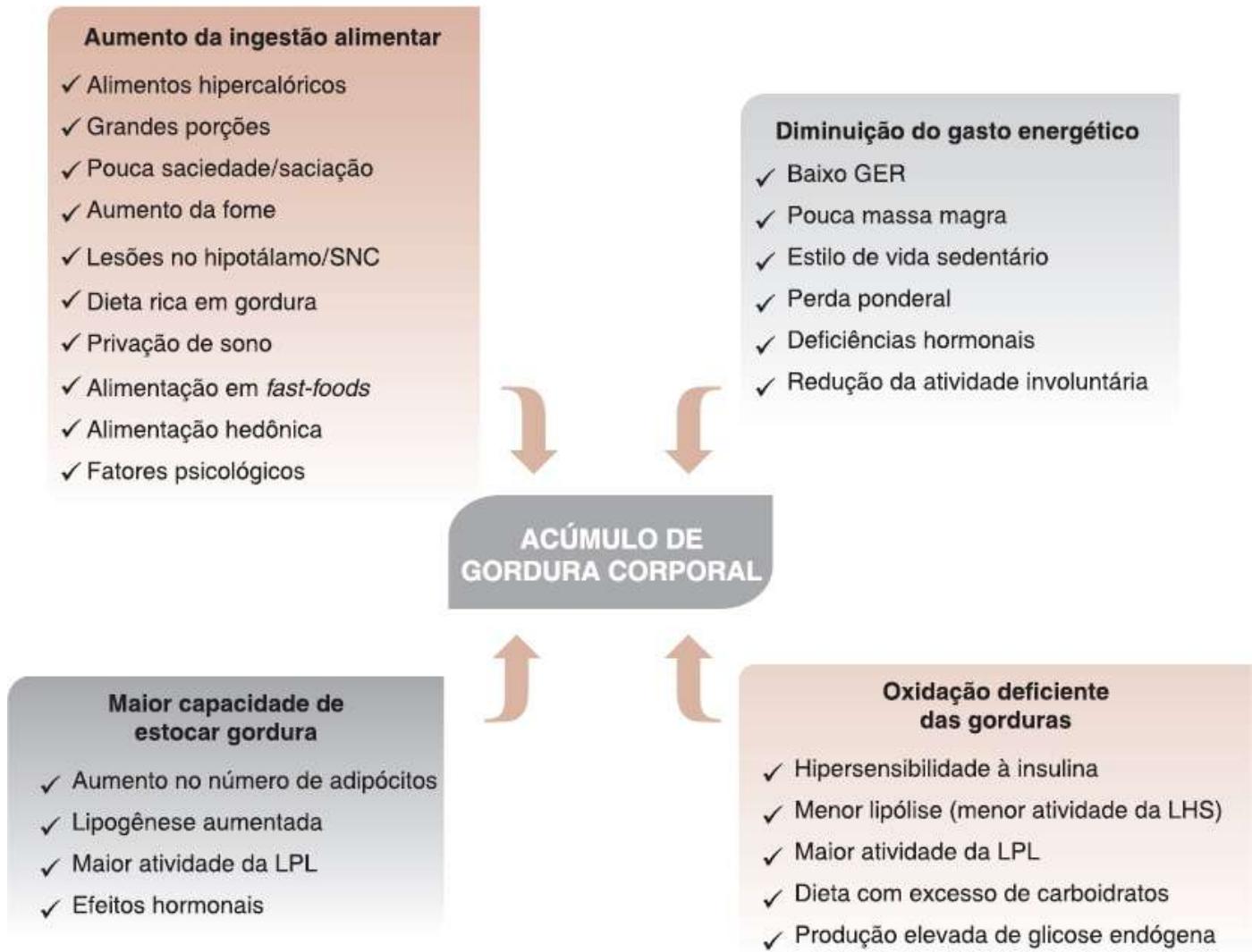


Figura 7.2 Determinantes do desequilíbrio energético. SNC: sistema nervoso central
GER: gasto energético de repouso; LPL: lipoproteína lipase; LHS: lipase hormônio sensível.

A regulação normal dos mecanismos de fome e saciedade, feita sobretudo pelo hipotálamo, será devidamente detalhada em outro capítulo deste Tratado.

Pequenos aumentos na ingestão alimentar por períodos prolongados de tempo são suficientes para provocar um ganho significativo de massa adiposa. Em 1 ano, o consumo calórico 5% maior do que o gasto energético promove um ganho de 5 kg de gordura corporal. Ao longo de 30 anos, o consumo de apenas 8 kcal/dia acima do gasto energético é capaz de causar um aumento de 10 kg no peso.

Ao longo das últimas décadas tem-se observado um aumento significativo no consumo calórico da população mundial, que acontece em paralelo à explosão da

epidemia de obesidade. Dados norte-americanos mostram que no ano 2000 o consumo calórico diário estava 12% maior (ou 300 kcal/dia) do que em 1985. Além da quantidade, os dados mostram uma alteração qualitativa na dieta: dessas 300 kcal, cerca de 46% corresponde aos grãos (maioria refinados), 24% à adição de gorduras, 23% à adição de açúcares, 8% a frutas e vegetais. Observou-se, ainda, diminuição de 1% nas carnes e laticínios.

■ *Influência da composição de macronutrientes da dieta*

A alteração da composição da dieta, particularmente o aumento do consumo de gorduras, também tem papel fundamental na epidemia de obesidade, pois uma dieta rica em gorduras está associada a uma desregulação dos mecanismos normais de saciedade. Por exemplo, os ácidos graxos livres (AGL) provenientes da dieta levam à resistência hipotalâmica aos sinalizadores de saciedade – leptina e insulina –, como será detalhado em outro capítulo. Uma evidência prática disso é proveniente de trabalhos realizados em ratos, divididos em dois grupos, um com dieta rica em gordura e outro com dieta balanceada, mostrando que os ratos em alimentação hipergordurosa comeram quase o dobro da dieta que o outro grupo. Outra alteração qualitativa importante é referente ao aumento do consumo de açúcar refinado, que ficou muito mais disponível comercialmente nas últimas décadas.

A dieta rica em gorduras e em açúcares refinados é composta de alimentos com alta densidade calórica, alta palatabilidade, baixo poder sacietógeno e fácil absorção e digestão, características que favorecem o aumento da ingestão alimentar e, portanto, contribuem para o desequilíbrio energético.

Além disso, as diferenças em relação aos macronutrientes da dieta (excesso de carboidratos ou excesso de gordura) influenciam no tipo de substrato que organismo oxida preferencialmente. Dessa forma, indivíduos que ingerem muito carboidrato, oxidam (“queimam”) de forma menos eficiente as gorduras e podem ter mais dificuldade em perder peso.

■ *Fatores sociocomportamentais*

Outro ponto importante a ser considerado é relacionado com o tamanho das porções. Comparando-se com dados mais antigos, atualmente o tamanho das porções oferecidas

nos restaurantes e nos produtos industrializados aumentou consideravelmente. Como exemplo, uma porção de pipoca com refrigerante vendida nos cinemas fornece cerca de 1.000 a 1.500 kcal, mais da metade da ingestão diária recomendada para um adulto.

Além disso, a população diminuiu o número de refeições realizadas em casa, com aumento compensatório de refeições em redes de *fast-food*, que oferecem alimentos altamente calóricos. A própria necessidade de realizar refeições em um curto período de tempo acaba levando a um consumo maior, por atrapalhar os mecanismos de saciação. Da mesma forma, o estilo de vida moderno, extremamente competitivo, muitas vezes com privação de sono e de atividades de lazer, pode resultar em alterações comportamentais relacionadas com o hábito alimentar em que o sistema de prazer e recompensa (não homeostático) se sobrepõe ao sistema regulador homeostático.

■ *Sistema de prazer e recompensa versus sistema homeostático*

Os seres humanos não se alimentam apenas em resposta ao sistema homeostático do balanço energético. Existe influência de um sistema de prazer e recompensa (sistema “hedônico”), que se apresenta muitas vezes de forma semelhante ao vício, como na drogadição, e age muitas vezes de forma independente do controle homeostático. Entretanto, avanços no entendimento dos mecanismos neurais e moleculares por trás da regulação da ingestão alimentar e do controle do apetite têm mostrado como o sistema de recompensa interage com o sistema homeostático.

O sistema endocanabinoide é um exemplo. Os receptores cannabinoides (CB1 e CB2) e seus ligantes endógenos (como a anandamida) estão envolvidos no sistema de recompensa, sua ativação causa aumento do apetite em roedores e aumento do desejo por alimentos mais palatáveis. O sistema endocanabinoide interage com o sistema homeostático de diversas formas. Por exemplo, a sinalização da leptina (anorexígena) no hipotálamo fica prejudicada quando os níveis de endocanabinoides estão altos e a ativação dos receptores CB1 inibe a ação da via da melanocortina em diminuir a ingestão alimentar.

Mecanismos de motivação e recompensa também são mediados por meio da sinalização da dopamina no núcleo accumbens. Lesões no núcleo accumbens levam à diminuição da ingestão alimentar. Além disso, camundongos que não produzem

dopamina normalmente morrem de inanição, mas voltam a se alimentar com a injeção de dopamina no corpo estriado. Os sinalizadores clássicos de fome e saciedade, como a ghrelina e a leptina, podem exercer seus efeitos também no sistema dopaminérgico, além dos efeitos clássicos no hipotálamo.

Outro sistema envolvido nos processos de recompensa é o sistema opioide. Opioides endógenos são associados ao efeito reforçador da alimentação, principalmente com alimentos mais palatáveis.

A ingestão de alimentos altamente palatáveis é capaz de “desligar” a regulação normal (homeostática) do apetite. Quando ocorre a ativação do apetite e o indivíduo se alimenta, o tronco cerebral recebe a informação sobre o conteúdo energético e sabor do alimento e a transmite para o hipotálamo, que produz e libera diversos peptídios que induzem o término da ingestão alimentar. No caso do consumo de alimentos altamente palatáveis, a sinalização do sabor é transmitida para o sistema de recompensa, que leva à liberação de mediadores como dopamina, serotonina, endocanabinoides e opioides. O circuito de recompensa se conecta com neurônios hipotalâmicos envolvidos no controle do apetite e é capaz de aumentar a expressão dos peptídios orexígenos e bloquear a sinalização dos peptídios da saciedade. Portanto, quando o alimento é altamente palatável, o estímulo para comer é mantido, e a ingestão passa a ser mediada por necessidades hedônicas em vez de necessidades biológicas.

■ *Outros fatores*

Outros fatores que influenciam a ingestão alimentar e podem promover a superalimentação incluem o menor custo e maior acesso da população aos alimentos nos dias atuais.

► *Diminuição do gasto energético*

A diminuição do gasto calórico leva ao desequilíbrio energético e favorece o ganho de peso e o surgimento da obesidade. Também aqui existe grande influência de fatores genéticos, ambientais e sociocomportamentais, conforme se observará a seguir.

■ *Componentes do gasto energético*

O GET diário é composto da seguinte forma (Figura 7.3): cerca de 60 a 75% correspondem ao gasto energético de repouso (GER), de 15 a 30% ao GEAF e 10% à termogênese alimentar (TA). O GER inclui a energia necessária para as funções celulares vitais, no estado pós-absortivo, em vigília. O GEAF é o componente mais variável entre os indivíduos: inclui a atividade física voluntária e as atividades involuntárias (contrações musculares para manter a postura, por exemplo). A TA representa a energia utilizada na digestão, absorção e ativação do sistema nervoso simpático (SNS) após a ingestão alimentar.

■ *Gasto energético pela atividade física*

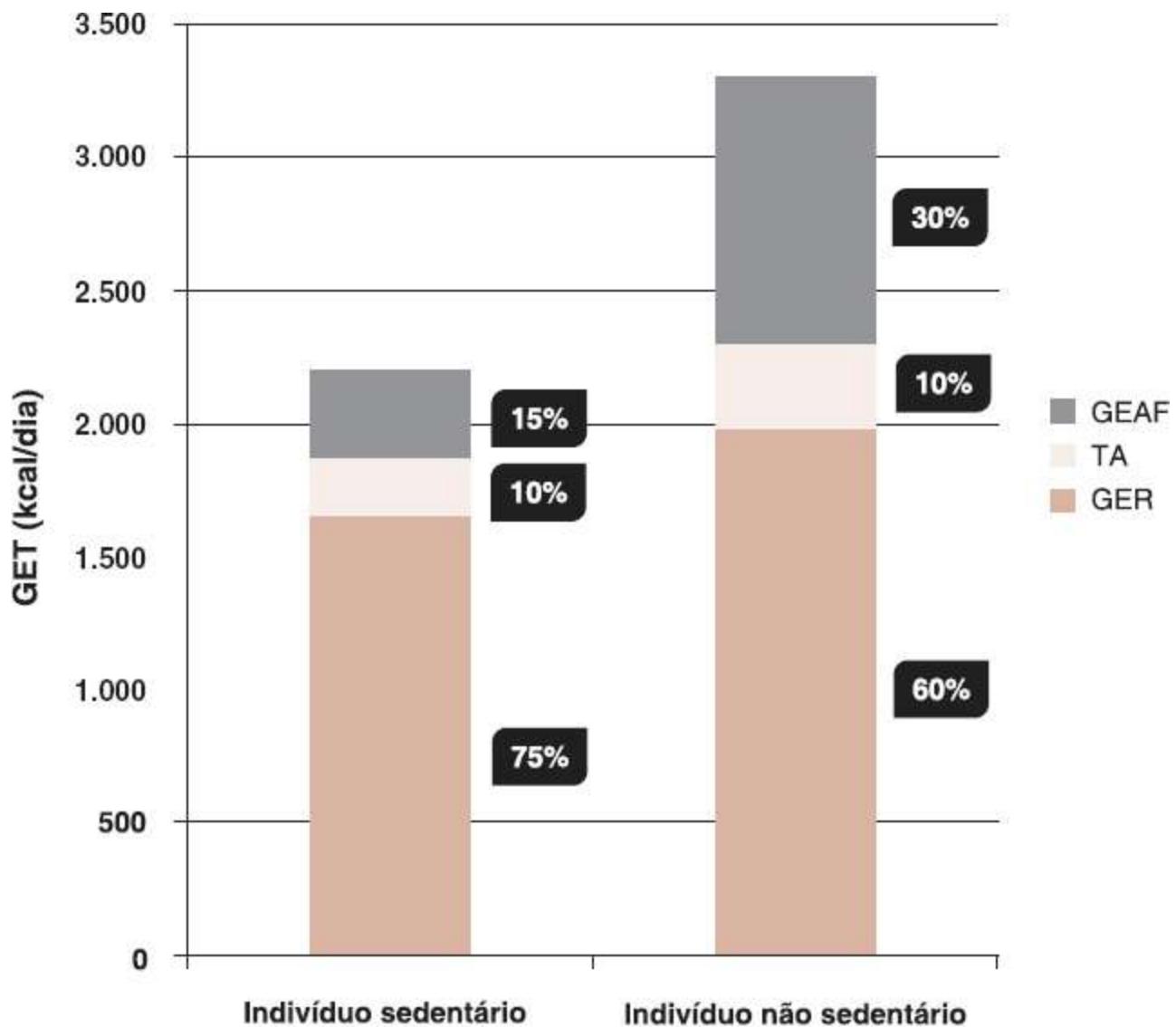
As mudanças sociocomportamentais das últimas décadas relacionam-se basicamente ao componente do GEAF, que, como corresponde a cerca de 20% do GET, pode influenciar significativamente o balanço energético diário.

Tanto nas atividades de trabalho quanto nas de lazer, os avanços tecnológicos diminuíram muito a necessidade de o ser humano se esforçar fisicamente para conseguir se deslocar, se comunicar, se divertir e mesmo se alimentar. Menos de 30% dos americanos relatam fazer alguma atividade física em suas horas de lazer.

Embora esse número venha crescendo nos adultos, nos adolescentes a taxa de sedentarismo permanece estável. A mudança no perfil de trabalho é um fator até mais importante do que a atividade física nas horas de lazer: relata-se um aumento de mais de 80% no número de indivíduos empregados em atividades sedentárias e uma diminuição de 25% no número de indivíduos em empregos que exigem muita atividade física.

■ *Gasto energético de repouso*

Como o maior componente do GET é o GER, é preciso entender os fatores que influenciam o GER. O próprio GEAF pode influenciar o GER: ao realizar uma atividade física voluntária, há uma elevação posterior do GER, que persiste por várias horas. Já a atividade física em excesso pode causar uma diminuição do metabolismo de repouso.



GET: gasto energético total; GER: gasto energético de repouso; GEAF: gasto energético pela atividade física; TA: termogênese alimentar.

Figura 7.3 Componentes do gasto energético total diário em indivíduos sedentários e não sedentários (equivalente a homem adulto de 70 kg). Nota-se que, em valores absolutos, o GEAF é o componente que mais varia, podendo corresponder de 15 a 30% do GET, e que indivíduos mais ativos também apresentam GER ligeiramente maior. Os números nos quadrinhos refletem a porcentagem de cada componente no GET.

Tanto nos seres humanos quanto nos animais há uma grande variação individual do GER, cujo principal fator determinante é a massa de tecido magro presente. Em seres humanos, as diferenças na massa magra explicam de 40 a 50% da variação entre indivíduos; o segundo fator mais importante é a quantidade de massa gorda. Embora o tecido adiposo tenha o metabolismo muito baixo, sua presença pode influenciar o gasto

energético da massa magra. Mulheres apresentam GER menor do que os homens, porém essa diferença desaparece quando se observa a massa magra. O GER também diminui com a idade e, nesse caso, a diferença persiste mesmo após ajuste por massa magra.

Mesmo assim, duas pessoas com a mesma idade e mesmas quantidades de tecido magro e gordo podem apresentar GER significativamente diferentes. Embora os motivos que explicam tais diferenças ainda não estejam totalmente esclarecidos, a diferença no GER pode ser um dos componentes da suscetibilidade genética à obesidade.

A relação entre a leptina (hormônio produzido nas células adiposas e “marcador” da quantidade de gordura estocada no organismo) e o GER já foi extensamente estudada. Embora os estudos em roedores mostrem uma relação positiva entre níveis de leptina, temperatura corporal e GER, os resultados em seres humanos são conflitantes, alguns apresentam relação positiva, outros negativa e outros, ainda, ausência de qualquer relação entre os níveis de leptina e o GER. É possível que a leptina exerça seus efeitos termogênicos no tecido adiposo marrom.

Outros fatores genéticos também podem influenciar as taxas metabólicas dos tecidos, como polimorfismos nos genes dos receptores adrenérgicos e das proteínas desacopladoras mitocondriais.

■ *Fisiopatologia da obesidade e da ciclicidade do peso*

Em alguns estudos, *uncoupling proteins* (UCPs) foram associadas a variações no GER. O sistema adrenérgico está bastante envolvido no balanço energético, por estimular a TA e a lipólise. O papel das UCPs é dissipar o gradiente eletroquímico de prótons pelo meio da membrana mitocondrial e, desse modo, desacoplar a oxidação de substratos de conversão de adenosina difosfato (ADP) em adenosina trifosfato (ATP), gerando calor e exercendo efeito termogênico no tecido adiposo marrom. Dessa forma, pequenas diferenças no funcionamento dessas proteínas podem ser um componente que favorece a obesidade.

► *Relação com a obesidade*

Indivíduos obesos, na realidade, apresentam GER maior do que os magros, porque têm

maior massa celular, tanto magra quanto adiposa. Estudos falham em tentar mostrar que os obesos “resistentes à dieta” tenham menor GER. O que ocorre na maioria das vezes é a subestimação da ingestão alimentar por parte desses pacientes. Provavelmente, nos obesos que apresentam menor GET, a diferença está no GEAF (porque são menos ativos fisicamente) ou mesmo na TA. Estudos com indivíduos obesos e magros, pareados por massa adiposa e massa magra, mostram uma pequena (cerca de 75 kcal/dia), porém potencialmente significativa, redução da TA, a qual pode ser causada pela RI e pela menor ativação do SNS vista nos obesos.

Um estudo longitudinal com 126 índios Pima mostrou que aqueles que inicialmente apresentavam GER no tercil inferior tiveram maior incidência cumulativa de ganho de 10 kg entre 1 e 4 anos. Por outro lado, o grande estudo *The Baltimore Longitudinal Study of Aging* seguiu mais de 700 homens por 10 anos e não mostrou relação entre o GER inicial e a variação de peso. Além disso, existem resultados controversos em estudos que avaliam o GER em crianças tentando correlacioná-lo com ganho de peso futuro.

A maioria dos estudos clínicos, portanto, não consegue demonstrar que um possível defeito no GER esteja envolvido no aparecimento da obesidade. É preciso reconhecer, também, que os métodos de que dispomos atualmente são limitados e podem não detectar pequenos, mas cronicamente significativos, defeitos no metabolismo energético.

Como já foi dito, o sistema homeostático do equilíbrio energético humano é regulado para tentar equiparar a ingestão ao gasto calórico, de forma a manter o peso corporal estável. Antes da epidemia de obesidade dos tempos atuais, os seres humanos viviam em um ambiente em que era muito mais difícil conseguir acesso às fontes alimentares e em que o GEAF no seu cotidiano era bem mais alto do que hoje. Dessa maneira, é razoável supor que a lógica do equilíbrio energético seja a de que a ingestão alimentar deve “seguir” o gasto energético: se o gasto diminui, a ingestão deve diminuir. Todavia, não é o que ocorre na prática.

Assim, em tempos de baixo gasto energético e alta disponibilidade de alimentos, a evolução esperada é mesmo o ganho individual progressivo de peso até que se atinja um novo equilíbrio energético (é importante lembrar que o ganho de peso eleva o gasto energético basal), a menos que haja um aumento voluntário da atividade física e uma

diminuição consciente da ingestão alimentar.

► Aumento da capacidade de armazenar gordura

Os TG armazenados no tecido adiposo constituem a maior reserva energética do corpo humano (Tabela 7.1). Em comparação ao glicogênio, os TG são muito mais eficientes, devido a sua densidade energética: a oxidação dos TG fornece 9,3 kcal/g, comparado com 4,1 kcal/g fornecidas pela oxidação do glicogênio. Além disso, devido à natureza hidrofóbica da gordura, os TG são armazenados compactados e capazes de ocupar grande parte do adipócito.

A conversão de glicose em TG (liponeogênese) representa uma parcela mínima do armazenamento de gordura nos adipócitos. Grande parte dos TG presentes no tecido adiposo é proveniente dos quilomícrons (origem dietética) e do conteúdo das partículas de VLDL (*very-low-density lipoprotein*) de origem hepática.

A captação dos TG é dependente da ação da enzima lipoproteína lipase (LPL), que é produzida pelo adipócito e transportada para a membrana endoluminal do endotélio, onde entra em contato com as partículas de quilomícrons e VLDL-c, hidrolisando os TG em ácidos graxos, que são então captados pela célula adiposa. Os AGL circulantes no plasma também podem ser captados pelos adipócitos diretamente, independentemente da ação da LPL.

A atividade da LPL nos diferentes tecidos é fundamental para a distribuição dos depósitos de gordura no organismo. Alguns fatores influenciam a atividade da LPL, entre eles a insulina e o cortisol. A insulina estimula a atividade da LPL no tecido adiposo, o que contribui para o acúmulo de gordura nesse tecido. Além disso, a insulina também bloqueia a lipólise e estimula a diferenciação dos adipócitos. O cortisol parece ter ação sinérgica à da insulina ao ativar a LPL no tecido adiposo.

Outros fatores inibem a atividade da LPL e, dessa maneira, dificultam o acúmulo de TG no tecido adiposo: testosterona, hormônio do crescimento, catecolaminas, fator de necrose tumoral (TNF) e outras citocinas.

Diversos estudos apontam um aumento da atividade da LPL no tecido adiposo em indivíduos obesos, mostrando que ela se correlaciona positivamente com o aumento do IMC. Entretanto, não é possível determinar se tal aumento está envolvido na causa da

obesidade ou é apenas consequência de uma dieta hipercalórica e hipergordurosa, associada ao aumento dos níveis de insulina e cortisol, típicos do indivíduo obeso.

► Oxidação deficiente das gorduras

■ Lipólise

Para serem utilizados como substrato energético (oxidados), os TG armazenados no tecido adiposo precisam ser hidrolisados e convertidos em ácidos graxos, em um processo denominado lipólise. A lipólise é realizada pela enzima lipase hormônio sensível (LHS) e libera os ácidos graxos para a circulação, nos quais sua meia-vida é de apenas 3 a 4 min. Uma vez presentes na circulação, os ácidos graxos podem ser prontamente oxidados (p. ex., quando existe um aumento súbito das necessidades energéticas durante uma atividade física). Quando não são utilizados, os ácidos graxos são reesterificados em TG no tecido adiposo, fígado e músculos. Esses ácidos graxos são os principais precursores da síntese de TG das partículas de VLDL hepáticas, que redistribuem constantemente os TG aos tecidos, de acordo com diversos fatores, como a atividade da LPL.

A taxa de lipólise varia consideravelmente entre os indivíduos e também no mesmo indivíduo. Consequentemente, também há grande variação nos níveis plasmáticos dos ácidos graxos disponíveis para oxidação tissular. Os principais hormônios que influenciam a lipólise nos adipócitos são a insulina e as catecolaminas. O hormônio de crescimento (GH) e o cortisol também estimulam a lipólise, porém em menor grau.

A insulina bloqueia a lipólise por meio da inibição da ação da LHS. A inibição máxima da lipólise acontece com níveis de insulina encontrados no período pós-prandial. As catecolaminas, por outro lado, estimulam a lipólise. Pequenos aumentos nos níveis basais de catecolaminas já aumentam significativamente a taxa de lipólise.

Apesar de a insulina e as catecolaminas influenciarem a lipólise e, consequentemente, os níveis de ácidos graxos circulantes, não existe um mecanismo de *feedback* no sentido contrário, ou seja, a taxa de lipólise e ácidos graxos plasmáticos não são capazes de aumentar ou diminuir os níveis de insulina e catecolaminas. Essa falta de retroalimentação explica em parte as grandes diferenças intraindividuais e interindividuais na lipólise e nos níveis de ácidos graxos circulantes.

Indivíduos obesos, principalmente os que têm obesidade visceral, apresentam maiores concentrações basais de ácidos graxos circulantes. Esses níveis mais altos são resultantes do aumento da taxa de lipólise. Quando não há total utilização desses ácidos graxos como combustível, ou seja, quando a gordura não é oxidada, essas altas concentrações de ácidos graxos circulantes podem contribuir para um aumento na captação hepática, maior síntese de VLDL, maior formação de TG nos tecidos musculares e maior RI.

■ *Competição pela oxidação*

Os carboidratos e as gorduras competem entre si pela oxidação nos tecidos. A oxidação de carboidratos gera alguns produtos que inibem o transporte de ácidos graxos para dentro das mitocôndrias, estimulam sua reesterificação em TG no citosol, inibem a cetogênese e estimulam a liponeogênese. Por outro lado, a oxidação de gorduras também gera produtos que inibem a captação de glicose, a glicólise e a oxidação do piruvato nos músculos e no fígado. Dessa forma, a utilização de carboidratos inibe a utilização de ácidos graxos como substrato energético e vice-versa.

Quando ambos os substratos estão disponíveis, na presença de insulina, a preferência do organismo é pela oxidação dos carboidratos. Isso tem relação com o balanço energético de cada nutriente individualmente: como as reservas de carboidratos são muito menores do que as de gordura, o aumento do consumo de carboidratos deve estimular sua oxidação, à custa da redução da utilização dos ácidos graxos, que possuem um reservatório muito maior, o tecido adiposo.

O tipo de substrato energético utilizado pelo organismo de um indivíduo em determinado período de tempo pode ser avaliado na prática pela calorimetria indireta, que avalia o quociente respiratório (QR), o qual basicamente relaciona a quantidade de CO₂ produzido com a quantidade de O₂ consumido na utilização de cada substrato para gerar energia. A “queima” de 1 g de carboidrato consome 0,746 A de O₂ e produz 0,746 A de CO₂ e resulta, portanto, em QR = 1,0. A “queima” de 1 g de gordura consome 2,019 ℓ de O₂ e produz 1,427 ℓ de CO₂, e resulta portanto em QR = 0,7. Dessa forma, indivíduos cujo QR calculado na calorimetria se aproxima mais do valor 1,0 estão oxidando mais carboidratos, enquanto indivíduos com valores menores de QR, mais próximos de 0,7, estão oxidando preferencialmente gorduras.

■ Relação com a obesidade

A capacidade de oxidar mais determinado tipo de substrato em detrimento a outro também pode ser influenciada por outros fatores além da composição dietética, como, por exemplo, fatores genéticos. Indivíduos com menor capacidade de utilizar gordura como substrato energético podem ter maior dificuldade para perder peso.

Por exemplo, um estudo com calorimetria indireta em 152 índios Pima não diabéticos e com dieta normal (voltada para manutenção do peso) mostrou grande variação do QR entre os indivíduos, a qual teve importante componente familiar. Além disso, em 111 indivíduos seguidos prospectivamente, aqueles com os maiores valores de QR (acima do percentil 90, independentemente do gasto energético basal) tiveram uma chance 2,5 vezes maior de ganhar mais de 5 kg de peso do que aqueles com QR abaixo do percentil 10. Indivíduos com QR mais altos queimam gordura de forma menos eficiente e acabam ganhando mais peso ao longo de tempo.

Outro estudo pequeno, ainda com os índios Pima, avaliados no início do estudo e após 7 anos, mostrou um aumento significativo do QR nesse intervalo de tempo, além de mostrar correlação positiva do QR com a idade, independentemente do GER. Essa diferença no substrato energético utilizado pode ser outro fator que explica o aumento da prevalência da obesidade com o aumento da idade.

Ciclicidade do peso

A manutenção do peso corporal estável, em qualquer nível de adiposidade, é regulada por fatores extremamente complexos, conforme observado nos parágrafos acima. As altas taxas de recidiva observadas nas tentativas de tratamento da obesidade são desanimadoras, e os motivos que levam a esse cenário não estão totalmente esclarecidos. Da mesma forma, não se sabe ao certo o impacto que as frequentes oscilações de peso (chamadas de “efeito sanfona” ou “efeito ioiô”) podem ter na saúde dos indivíduos obesos, nem mesmo se o efeito sanfona piora a obesidade a longo prazo.

Estudos populacionais mostram que a porcentagem de indivíduos que se consideram “cicladores” em relação ao peso corporal é alta. Aproximadamente 20% dos homens e de 25 a 30% das mulheres relatam ter perdido propositalmente (com dietas hipocalóricas e/ou atividade física) uma grande quantidade de peso (de 5 a 10 kg) em

mais de um período na vida, recuperando total ou parcialmente o peso tempos depois. Dentre os adultos que tentam perder peso, apenas 25% conseguem manter a perda de peso por mais de 1 ano e apenas 10% mantêm o peso por mais de 5 anos, implementando definitivamente as mudanças de estilo de vida adequadas. Os pesquisadores normalmente dividem os “cicladores” em graves (perda de mais de 9 kg em três ou mais episódios durante a vida), moderados (perda de 4,5 kg a 9 kg em três ou mais episódios durante a vida) e leves (perda 2,3 kg a 4,5 kg em 3 ou mais episódios durante a vida).

Mulheres são mais “cicladoras” do que homens. Da mesma maneira, fazem mais dietas hipocalóricas e apresentam episódios de compulsão alimentar com maior frequência do que os homens.

Dentro da lógica do balanço energético, considera-se que o peso do organismo é o resultado de ajustes e compensações realizados por um sistema complexo de homeostase que adapta as necessidades do organismo aos fatores externos, sempre em busca do equilíbrio. O indivíduo que se torna obeso atinge um novo equilíbrio, ajustado para aquela determinada situação de ingestão e gasto calórico.

► “Ponto de ajuste” do peso corporal

Desde a década de 1980 existem controvérsias em relação à existência de um “ponto de ajuste” do peso corporal preestabelecido para cada indivíduo, que o organismo tentaria sempre alcançar, a fim de manter os estoques de gordura em níveis constantes predeterminados. Se isso for real, ou seja, se o organismo está sempre lutando contra as intervenções terapêuticas de redução de peso e defendendo arduamente determinada quantidade de gordura corporal, as intervenções comportamentais e ambientais têm poucas chances de sucesso. Esse ponto de ajuste hipotético seria determinado por fatores genéticos, perinatais, dietéticos, ambientais, neurais e psicológicos.

Observam-se de fato diversas alterações compensatórias nos componentes do balanço energético (ingestão alimentar, gasto energético, lipólise e lipogênese) como consequência de grandes alterações do peso corporal. Por exemplo, a leptina é o grande sinalizador da quantidade de tecido adiposo estocado no organismo. Em situações de perda de peso, ocorre diminuição dos níveis de leptina e, consequentemente, ampliação do sinal das vias hipotalâmicas anabólicas juntamente

com diminuição do sinal nas vias catabólicas. Além disso, durante períodos de perda de peso induzida por dieta, ocorre diminuição compensatória no gasto energético basal, que limita a continuidade da perda ponderal.

► Considerações sobre a biologia dos adipócitos

A obesidade está associada a um aumento no número de adipócitos e no seu conteúdo de TG. Um adulto magro tem cerca de 35 bilhões de adipócitos contendo de 0,4 a 0,6 mg de TG cada; um adulto com obesidade mórbida chega a ter 125 bilhões de células adiposas contendo de 0,8 a 1,2 mg de TG cada.

O processo de adipogênese é complexo. Mesmo que fosse possível atualmente manipular a adipogênese *in vivo*, o uso dessa estratégia como tratamento da obesidade sem alterar o desequilíbrio energético acabaria levando ao depósito de TG em outros tecidos que não o adiposo. Sabe-se que a deposição ectópica de TG tem efeitos deletérios, como a indução de RI, por exemplo.

Durante o tratamento da obesidade por meio de restrição calórica dietética, o que ocorre basicamente é a redução do tamanho dos adipócitos, devido à redução de seu conteúdo de TG. A redução do número de adipócitos também parece ocorrer após grandes e sustentadas perdas de peso em seres humanos, conforme resultado de um estudo. Entretanto, não existem evidências de desdiferenciação de adipócitos *in vivo* ou mesmo de apoptose de adipócitos após dietas hipocalóricas.

► Efeito de restrições dietéticas crônicas

Restrições dietéticas crônicas alteram a manutenção do equilíbrio energético por diversos motivos. Alterações no equilíbrio dos mecanismos envolvidos na ingestão alimentar, na lipogênese e no gasto calórico podem ser consequências de restrições dietéticas. A perda de peso induzida apenas por dieta é composta pela perda de 75 a 85% de gordura e 15 a 25% de massa magra.

Um estudo com ratos obesos submetidos à restrição calórica e perda de peso por 16 semanas seguidas por mais 8 semanas de realimentação avaliou a ingestão e o gasto energético dos animais durante esses períodos. Os resultados mostraram uma diminuição persistente do GER durante o período de restrição calórica que não se

atenuou com a continuação da restrição. Nas 8 semanas seguintes, com o fim da restrição calórica externa, os ratos invariavelmente recuperaram quase exatamente o mesmo peso inicial. O ganho de peso ocorreu inicialmente por aumento da ingestão alimentar com manutenção do GER baixo. Quando o peso se aproximou do peso inicial (refeitos os estoques de gordura), a ingestão alimentar e o GER voltaram aos níveis basais.

Ratos geneticamente propensos à obesidade apresentam diversas alterações nas funções neurais relacionadas com a ingestão alimentar quando são mantidos com baixos níveis de adiposidade com dietas pobres em gordura. Essas alterações resultam em um grande aumento da massa adiposa, como se os níveis de leptina precisassem atingir um nível maior para que ela pudesse ser sentida pelos centros hipotalâmicos. Essa passa a ser a atual massa adiposa a ser defendida pelo organismo.

Outro estudo com ratos submetidos a oito ciclos de privação calórica e perda de peso acompanhados de realimentação e reganho de peso mostrou que esses ratos apresentaram níveis de leptina consideravelmente menores do que os ratos do grupo controle (mesmo após os períodos de realimentação). Além disso, os ratos submetidos aos ciclos apresentaram maior atividade de algumas enzimas envolvidas na lipogênese no tecido adiposo. As alterações metabólicas e comportamentais exibidas pelos ratos submetidos a alterações dietéticas crônicas podem ter sua base biológica na plasticidade neuronal. Estudos em seres humanos tentando correlacionar níveis de leptina com ciclicidade do peso não mostram uma associação independente entre esses fatores.

► Papel da atividade física

Diante da diminuição do GER e do aumento das forças homeostáticas que estimulam o apetite em períodos que se seguem à perda de peso, um modo de manter o equilíbrio energético depois de atingido um menor nível de adiposidade é por meio do aumento da atividade física voluntária.

Em ratos, o exercício físico diminui consideravelmente a massa adiposa “defendida” pelo organismo, equilibrando novamente os estímulos anabólicos e catabólicos. Para a mesma perda de gordura, ratos que se exercitam não apresentam o aumento do tônus das vias orexígenas observado na perda de gordura decorrente da

restrição dietética. Apesar da diminuição da leptina, os ratos que se exercitam não aumentam a ingestão alimentar compensatoriamente. Além disso, quando comparados aos ratos sedentários, os ratos ativos preferem ingerir dieta com menor porcentagem de gordura.

Em seres humanos, um dos principais fatores que diferenciam os indivíduos exobesos que conseguem se manter no peso adequado daqueles que recuperam toda a gordura perdida é justamente o hábito de realizar atividade física voluntária frequentemente.

► Impacto da variação cíclica do peso na evolução da obesidade

Os resultados dos estudos em relação ao impacto de restrições dietéticas frequentes na evolução da obesidade humana são controversos; alguns mostram impacto negativo, com alterações deletérias na composição corporal e no metabolismo basal, outros evidenciam efeito positivo, restringindo o ganho de peso total a longo prazo, enquanto outros não mostram impacto algum.

Na realidade, a maioria dos estudos em seres humanos falha ao tentar mostrar que o “efeito sanfona” em si leva a uma redução persistente do metabolismo de repouso que predisponha o indivíduo a maior ganho de peso posteriormente. O efeito na diminuição das taxas metabólicas ocorre durante o episódio de perda ponderal e correlaciona-se com a perda de massa celular (gorda e magra). Também em relação à composição corporal, a maior parte dos estudos não encontra relação entre a ciclicidade do peso e uma possível menor massa magra resultante em cada ciclo de perda e reganho de peso. A afirmação de que o indivíduo “ciclador” tem relativamente cada vez menos massa magra não tem comprovação científica irrefutável.

Entretanto, um estudo com 370 atletas finlandeses que se submeteram a ciclos de perda e ganho de peso pelo esporte (boxe, judô etc.) mostrou os seguintes resultados: os atletas que ciclavam o peso apresentaram aumento maior no IMC após 40 anos, quando comparados a outros atletas não “cicladores” e a outros indivíduos não atletas. O risco de um atleta “ciclador” se tornar obeso, comparado aos outros atletas e aos não atletas, foi 3,18 e 2,0 vezes maior, respectivamente.

Outro estudo em um grupo de mulheres mostrou que aquelas que ciclavam o peso

mais frequentemente apresentavam maior IMC, maior percentual de massa gorda, maior circunferência abdominal e menor taxa de metabolismo de repouso por quilo de peso e menores níveis de adiponectina em relação às não “cicladoras”. Na verdade, mulheres que ciclam o peso com frequência fazem menos atividade física e têm mais episódios de compulsão alimentar, o que pode contribuir com o maior ganho de peso, conforme os resultados de um estudo com mais de 2.400 mulheres do *Nurse's Health Study II*.

Por outro lado, um estudo com indivíduos que entraram em um programa de perda de peso com dieta de muito baixa caloria em mais de uma oportunidade mostrou que a velocidade de perda de peso foi semelhante nas diversas tentativas, independentemente de ser a primeira, segunda ou terceira tentativas, o que refuta a hipótese de que as sucessivas restrições calóricas dificultam cronicamente a perda de peso.

► Impacto da variação cíclica do peso na morbimortalidade

Muito se questiona sobre o impacto do “efeito sanfona” na saúde dos indivíduos obesos, tanto em relação ao aumento do risco de algumas doenças quanto à mortalidade.

Estudos em ratos mostram um efeito deletério no metabolismo dos ácidos graxos de ratos submetidos a ciclos de perda e reganho de peso, com alterações em enzimas envolvidas na lipogênese, o que resulta em aumento no tamanho dos adipócitos e piora no perfil metabólico e lipídico.

Não existe certeza em relação ao que ocorre em seres humanos. Um estudo avaliou a correlação entre a ciclicidade do peso e alguns fatores de risco cardiovascular (RCV) em uma amostra de mais de 450 indivíduos obesos de ambos os sexos. O resultado mostrou que a variação cíclica do peso não esteve associada a efeitos deletérios na composição corporal, na distribuição de gordura, nem nos fatores de RCV de maneira independente, mas, sim, relacionada com o acúmulo global de gordura ao longo dos anos.

Em mulheres não obesas, foram avaliados os efeitos de variações intencionais cíclicas no peso corporal em relação a parâmetros antropométricos, bioquímicos, metabólicos e hormonais. Ao final de dois ciclos de perda e reganho de peso, em relação aos valores basais, mostrou-se uma diminuição significativa da massa magra, dos níveis de tri-iodotironina (T3) e tiroxina total (T4), bem como diminuição do

metabolismo de repouso. Além disso, houve aumento significativo na pressão arterial sistólica e diastólica. O perfil lipídico não se alterou, exceto por um aumento discreto dos TG. Tais resultados sugerem um efeito deletério da variação do peso corporal induzida apenas por restrição calórica na saúde de mulheres jovens não obesas.

Um grande estudo prospectivo com mais de 40 mil mulheres do *Nurses' Health Study* não mostrou aumento na mortalidade geral e cardiovascular das mulheres que relataram ciclos repetidos de perda ponderal intencional. Já outro estudo prospectivo com homens mostrou que aqueles que apresentavam flutuações de peso apresentaram pequeno aumento da mortalidade quando comparados aos de peso estável, mesmo obesos.

Também foi estudado o risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) em mulheres com alterações recorrentes do peso corporal no *Nurses' Health Study II*. As variações cíclicas do peso correlacionaram-se positivamente com o aumento do IMC, mas não houve aumento do risco de DM2 nas mulheres “cicladoras” quando ajustado para IMC. Da mesma maneira, a ciclidade do peso não parece ter efeito significativo duradouro nos níveis pressóricos nem no perfil lipídico, de acordo com a maioria dos estudos.

Outro tema muito estudado é o efeito das variações cíclicas de peso no metabolismo ósseo. Estudo com mais de 4.500 homens noruegueses mostrou correlação positiva entre episódios de perda de peso significativa entre 20 e 50 anos e maior incidência de fratura de antebraço. Essa associação pode estar relacionada com as variações nos níveis de leptina, que tem um papel sabidamente importante no metabolismo ósseo. Outro estudo com judocas avaliou os marcadores do metabolismo ósseo e os níveis de leptina durante os períodos de perda e reganho de peso e mostrou correlação negativa entre os níveis dos marcadores de reabsorção óssea (cortisol e CTX) e os níveis de leptina, tanto na fase de perda quanto na fase de reganho de peso. Por outro lado, um estudo com mulheres obesas na pré-menopausa não mostrou diferenças na densidade mineral óssea (DMO) relacionadas com a história de ciclicidade de peso.

Em idosos, ciclos repetidos de perda e ganho de peso geralmente levam a perda global maior de massa magra, mesmo após recuperação do peso, do que em indivíduos que mantêm o peso corporal estável. A perda de massa magra em idosos está associada

a pior qualidade de vida e aumento da limitação das atividades diárias.

► Fatores determinantes do sucesso ou fracasso na manutenção da perda de peso

Uma revisão da literatura em relação aos fatores preditores de manutenção da perda de peso a longo prazo mostra que o indivíduo que obtém sucesso na manutenção do peso consegue atingir maior perda de peso inicialmente e alcançar a meta proposta por si próprio. Esses indivíduos são os que têm maior motivação, os que conseguem manter um estilo de vida ativo fisicamente e fazer refeições regulares, incluindo café da manhã. O automonitoramento do comportamento alimentar, o suporte social, a estabilidade psicológica e a capacidade de lidar com situações de estresse também são fatores positivos.

Por outro lado, os fatores que representam maior risco de reganho de peso incluem história de ciclicidade do peso e alterações do comportamento alimentar, como compulsão alimentar e ingestão alimentar em resposta a estresse e emoções negativas.

Em última análise, a necessidade de o organismo manter os estoques de energia (gordura) é um estímulo fisiológico poderoso. Os indivíduos geneticamente predispostos à obesidade devem manter uma vigilância consciente e constante dos principais determinantes do equilíbrio energético em que é possível ter controle: a ingestão alimentar e o GEAF.

Considerações finais

A obesidade é uma doença complexa de causa multifatorial. O determinante básico para o aparecimento da obesidade é o desequilíbrio energético, ou seja, um excesso de ingestão calórica em relação ao gasto energético durante um determinado período de tempo. Inúmeros fatores genéticos, ambientais, comportamentais, sociais e psicológicos interagem na determinação do balanço energético. Embora muito se tenha progredido no entendimento dessa complexa rede de fatores, ainda existem grandes lacunas para seu profundo conhecimento.

A sobrevivência do organismo humano dependeu durante muito tempo da sua enorme capacidade de armazenar energia no tecido adiposo e defender esses depósitos

em situações de privação calórica. A obesidade é um problema recente na evolução da espécie humana, pois é resultado de alterações na disponibilidade de alimentos e no estilo de vida dos tempos modernos em um organismo adaptado ao longo dos séculos para a situação justamente oposta.

Apesar dos avanços do conhecimento, as estratégias terapêuticas atuais para o problema do excesso de peso são limitadas e os resultados são desanimadores. A solução definitiva para a redução do crescimento epidêmico da obesidade persiste como um desafio que está longe de ser superado.

Bibliografia recomendada

- Abbott WG *et al.* Short-term energy balance: relationship with protein, carbohydrate, and fat balances. *Am J Physiol.* 1988;E332-337.
- Andrade BM, Mendes CM, Araújo LM. Weight cycling during treatment of obese women. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004 Apr; 48(2):276-81. Epub 7 Jul 2004.
- Angel A, Bray GA. Synthesis of fatty acids and cholesterol by the liver, adipose tissue and intestinal mucosa from obese and control subjects. *Eur J Clin Invest.* 1979; 9:355-62.
- Astrup A *et al.* Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:1117-22.
- Astrup A *et al.* The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24:1545-52.
- Benini ZL *et al.* Contribution of weight cycling to serum leptin in human obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* Maio 2001; 25(5):721-6.
- Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature.* 6 Año 2000; 404(6778):644-51.
- Bouchard C, Perusse L. Genetics of obesity. *Annu Rev Nutr.* 1993; 13:337.
- Bouchard C *et al.* The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med.* 1990; 332:1477-82.
- Cone RD, Elmquist JK. Neuroendocrine control of energy stores. In: Kronenberg HM *et al.* *Williams Textbook of Endocrinology* 11th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008; 1537-61.
- Elfhag K, Rössner S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obes Rev.* 2005; 6(1):67-85.

- Flatt JP. Dietary fat, carbohydrate balance, and weight maintenance: effects of exercise. Am J Clin Nutr. 1987; 45(1 Suppl): 296.
- Field AE *et al.* Weight cycling, weight gain, and risk of hypertension in women. Am J Epidemiol. 1999; 150(6):573-9.
- Field AE *et al.* Relationship of a large weight loss to long-term weight change among young and middle-aged US women. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25(8):1113-21.
- Field AE *et al.* Weight cycling and the risk of developing type 2 diabetes among adult women in the United States. Obes Res. 2004; 12(2):267-74.
- Field AE, Malspeis S, Willett WC. Weight cycling and mortality among middle-aged older women. Arch Intern Med. 2009; 169(9):881-6.
- Frayn KN. Physiological regulation of macronutrient balance. Int J Obes Relat Metab Disord. 1995;S4-10.
- Gallagher KI *et al.* Impact of weight-cycling history on bone density in obese women. Obes Res. 2002; 10(9):896-902.
- Graci S *et al.* Weight cycling and cardiovascular risk factors in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. Jan 2004; 28(1):65-71.
- Halpern A, Mancini MC. Obesidade e síndrome metabólica para o clínico. São Paulo Roca; 2009.
- Hellerstein MK, Parks, EJ. Obesidade e sobre peso. In: Greenspan FS, Gardner D. Endocrinologia Básica e Clínica 7^a edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006:655-72.
- Kajioka T *et al.* Effects of intentional weight cycling on non-obese young women. Metabolism. Fev 2002; 51(2):149-54.
- Klein S, Romijn JA. Obesity. In: Kronenberg, HM *et al.* Williams Textbook of Endocrinology 11th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008; 1563-87.
- Kochan Z, Karbowska J, Swierczynski J. The effects of weight cycling on serum leptin levels and lipogenic enzyme activities in adipose tissue. J Physiol Pharmacol. 2006; 57 Suppl 6:115-27.
- Lahti-Koski M *et al.* Prevalence of weight cycling and its relation to health indicators in Finland. Obes Res. 2005; 13(2):333-41.
- Lauer JB, Reed GW, Hill JO. Effects of weight cycling induced by diet cycling in rats differing in susceptibility to dietary obesity. Obes Res. mar 1999; 7(2):215-22.
- Lee JS *et al.*; for the Health ABC Study. Weight loss and regain and effects on body

- composition: The health, aging, and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009. [Epub ahead of print].
- Leibel RL *et al.* Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med.* 1995; 332:621.
- Li Z *et al.* Weight cycling in a very low-calorie diet programme has no effect on weight loss velocity, blood pressure and serum lipid profile. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9(3):379-85.
- Lim K *et al.* Effects of intermittent food restriction and refeeding on energy efficiency and body fat deposition in sedentary and exercised rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1996; 42(5):449-68.
- Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet.* 1997; 27:325-51.
- Miller GD, Dimond AG, Stern JS. The effect of repeated episodes of dietary restriction and refeeding on systolic blood pressure and food intake in exercise-trained normotensive rats. *Obes Res.* 2000; 8(4):324-36.
- Murgatroyd PR *et al.* Effects of inactivity and diet composition on human energy balance. *Int J Obes.* 1999; 23:1269-75.
- O'Dea K. Marked improvement in carbohydrate and lipid metabolism in diabetic Australian aborigines after temporary reversion to traditional lifestyle. *Diabetes.* 1984; 33:596-603.
- O'Dea K, White N, Sinclair A. An investigation of nutrition related risk factors in an isolated aboriginal community in Northern Australia: advantages of a traditionally-orientated life style. *Med J Aust.* 1988; 148:177-80.
- Petersmarck KA *et al.* The effect of weight cycling on blood lipids and blood pressure in the Multiple Risk Factor Intervention Trial Special Intervention Group. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(12):1246-55.
- Pratley RE. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons from the Pima Indians. *Proc Nutr Soc.* 1998; 57:175-81.
- Prentice AM *et al.* Effects of weight cycling on body composition. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56(1 Suppl):209S-216S.
- Prouteau S, Benhamou L, Courteix D. Relationships between serum leptin and bone markers during stable weight, weight reduction and weight regain in male and female judoists. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(3):389-95.
- Ravussin E *et al.* Twenty-four-hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moderately obese and control subjects. *Am J Clin Nutr.* 1982; 35:566-73.
- Ravussin E *et al.* Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med.* 1988; 318:467-72.

- Richelsen B, Vrang N. Why is weight loss so often followed by weight regain? Basal biological response as a possible explanation. *Ugeskr Laeger*. 2006; 168(2):159-63.
- Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med*. 1997; 337:396-408.
- Rzehak P et al. Weight change, weight cycling and mortality in the ERFORT Male Cohort Study. *Eur J Epidemiol*. 2007; 22(10):665-73. Epub 4 Ago 2007.
- Saarni SE et al. Weight cycling of athletes and subsequent weight gain in middleage. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30(11):1639-44. Epub 28 Mar 2006.
- Schutz Y, Flatt JP, Jequier E. Failure of dietary fat intake to promote fat oxidation: a factor favoring the development of obesity. *Am J Clin Nutr*. 1989;307-14.
- Schwartz MW et al. Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain? *Diabetes*. 2003; 52(2):232-8.
- Seidell JC et al. Fasting respiratory exchange ratio and resting metabolic rate as a predictor of weight gain: The Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992; 16:667-74.
- Skov AR et al. Normal levels of energy expenditure in patients with reported “low metabolism”. *Clin Physiol*. 1997; 17:279-85.
- Søgaard AJ et al. Weight cycling and risk of forearm fractures: a 28-year follow-up of men in the Oslo Study. *Am J Epidemiol*. 2008 Apr 15; 167(8):1005-13. Epub 25 Fev 2008.
- Sorensen TI et al. Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *BMJ*. 1989; 298:87-90.
- Strychar I et al. Anthropometric, metabolic, psychosocial, and dietary characteristics of overweight/obese postmenopausal women with a history of weight cycling: a MONET (Montreal Ottawa New Emerging Team) study. *J Am Diet Assoc*. 2009; 109(4):718-24.
- Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA*. 1986; 256:51-4.
- Stunkard AJ et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*. 1986;314:193-8.
- Tschoep M. Endotext.org [homepage na Internet]. South Dartmouth: American Association of Clinical Endocrinologists; MDText. com Inc c2008 [atualizada em 8 Fev 2010; acesso em 1 Fev 2010]. Disponível em: <http://www.endotext.org/obesity/index.htm>
- Van Wye G et al. Weight cycling and 6-year weight change in healthy adults: The Aerobics Center Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15(3):731-9.
- Wadden TA et al. Long-term effects of dieting on resting metabolic rate in obese outpatients. *JAMA*. 1990; 264:707-11.
- Wadden TA et al. Effects of weight cycling on the resting energy expenditure and body

composition of obese women. Int J Eat Disord. 1996; 19(1):5-12.

Whitaker RC *et al.* Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. N Engl J Med. 1997; 337:869-73.

Regulação Central do Balanço Energético

Lício A. Velloso e Eliana P. Araújo

Introdução

Obesidade resulta da perda do controle coordenado entre ingestão e gasto calórico, sobrepondo-se o primeiro ao segundo. Enquanto o ganho calórico depende unicamente do consumo alimentar, o gasto energético global é composto por dispêndio energético voluntário e involuntário. O gasto energético voluntário resulta da energia consumida com atividade física enquanto o involuntário compõe-se dos gastos com funções fisiológicas tais como a respiração, batimentos cardíacos, manutenção da temperatura corporal e renovação celular, entre outros. Várias das funções envolvidas na homeostase energética são controladas total ou parcialmente por neurônios localizados em núcleos hipotalâmicos. Com o aumento da prevalência da obesidade e o aumento da mortalidade por doenças intimamente relacionadas com a obesidade, observou-se um incremento nos esforços e no investimento para se avançar no conhecimento dos mecanismos envolvidos no controle da fome e do gasto energético, com o objetivo de desenvolver novas abordagens profiláticas e terapêuticas para esta doença. Neste capítulo serão apresentados os principais avanços obtidos na caracterização dos mecanismos centrais que participam da regulação do balanço energético.

Controle central da homeostase energética

Em condições fisiológicas, observa-se uma tendência marcante da manutenção da estabilidade do peso corporal na maior parte dos seres humanos. Para que tal estabilidade seja mantida, é necessário que dois fenômenos biológicos sejam

perfeitamente acoplados: percepção neural dos estoques de energia do organismo e regulação do gasto energético.

O funcionamento adequado do mecanismo sensor depende da integração de três diferentes tipos de informação produzidos em tecidos ou órgãos periféricos, compostos por sinais hormonais, sinais de nutrientes e sinais neurais. A leptina e a insulina carreiam informações a respeito de estoques estáveis de energia constituindo-se, portanto, em sinais hormonais de adiposidade; por outro lado, a insulina e vários hormônios produzidos pelo trato digestório como a colecistocinina (CCK), o glucagon, o peptídio 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e a ghrelina atuam como sinais mais dinâmicos ou voláteis, informando a respeito do fluxo momentâneo de energia pelo trato digestório. Tanto os sinais de adiposidade como os de saciedade são detectados predominantemente por neurônios de primeira ordem, localizados no núcleo arqueado do hipotálamo que a seguir se integram com neurônios de segunda ordem, localizados nos núcleos paraventricular (PVN) e área lateral hipotalâmica (ALH). Os mesmos neurônios de primeira ordem são alvo da ação de nutrientes. Glicose, ácidos graxos e aminoácidos controlam vias de sinalização que se integram com sinais produzidos por hormônios e, dessa maneira, modulam a atividade dos neurônios do núcleo arqueado. Os sinais neurais originam-se no trato digestório e oferecem informações momentâneas a respeito da ingestão e absorção de nutrientes. Tais sinais são carreados ao sistema nervoso central (SNC) pelo nervo vago, alcançando o núcleo do trato solitário (NTS).

A partir dos núcleos hipotalâmicos e do NTS os sinais progridem para outras regiões do SNC onde coordenam a ingestão de alimentos, produzindo sinais de saciedade ou de fome. Como todo sistema de regulação homeostática, o SNC dispõe de mecanismos efetores que controlam as diversas variáveis necessárias para que a massa corporal se mantenha constante. Mecanismos comportamentais controlam a sensação de fome enquanto mecanismos endócrinos e neurais controlam o gasto de energia.

Sinais gerados nos tecidos periféricos

Os sinais hormonais produzidos na periferia em resposta às oscilações dos níveis de nutrientes exercem efeitos centrais que se distribuem entre dois extremos: o controle da adiposidade e o controle imediato da fome. A leptina é, sem dúvida, o mais importante sinal periférico responsável por estabelecer uma conexão entre os locais de estoque de

energia e o SNC. Trata-se de um hormônio peptídico de 16 kDa, produzido predominantemente pelo tecido adiposo em proporção direta à sua massa total no organismo. Mutações do gene da leptina ou de seu receptor, que resultem em perda funcional do sistema, levam a quadros graves de obesidade tanto em animais utilizados em experimentos quanto em seres humanos. Em razão da característica de regulação da produção de leptina, a qual responde mais a variações da massa do tecido adiposo do que propriamente à ingestão imediata de alimento, a leptina representa o componente dos sinais periféricos com ação mais específica e vigorosa no controle da adiposidade.

Função intermediária entre o controle da adiposidade e o controle imediato da fome (saciedade) é desempenhada pela insulina. Os níveis sanguíneos desse hormônio, produzido pelas células beta da ilhota pancreática, oscilam em função da ingestão imediata de alimentos, mas também em função da massa adiposa total do organismo. Não apenas por sua ação abrangente, mas também por atuar como potencializador do sinal da leptina, a insulina é considerada o segundo mais importante sinalizador periférico para o hipotálamo.

No outro extremo do controle do fluxo de energia por sinais periféricos, qual seja o controle imediato da saciedade, encontra-se um grupo de hormônios produzidos pelo trato digestório. No período de jejum prolongado, o estômago produz o hormônio peptídico ghrelina. Níveis crescentes de ghrelina no sangue atuam no hipotálamo e potencializam os efeitos orexigênicos produzidos primariamente pela redução da disponibilidade de nutrientes e pelos baixos níveis de leptina e insulina. Logo após a ingestão de nutrientes os níveis de ghrelina rapidamente caem, dando lugar ao aumento da secreção de hormônios com papel anorexigênico como a colecistocinina, o peptídio YY e o GLP-1. Uma vez elevados no sangue, tais hormônios atuarão no hipotálamo, em paralelo à insulina, promovendo a indução de sinais anorexigênicos.

Núcleo arqueado e sinais de adiposidade

No núcleo arqueado, duas subpopulações de neurônios agem como sensores de primeira ordem para os sinais oriundos da periferia. Neurônios NPY (neuropeptídic Y)/AgRP (*agouti-related peptide*) são ativados durante períodos de jejum ou quando os estoques periféricos de energia estão baixos, enquanto neurônios pró-opiomelanocortina (POMC), hormônio melanócito-estimulante alfa (α -MSH)/CAR'

(peptídio transcrito regulado por anfetamina e cocaína) estão ativos em períodos pós-prandiais ou quando existem grandes estoques periféricos de energia. O controle funcional desses grupos de neurônios é feito predominantemente pela integração dos sinais produzidos pelos hormônios leptina e insulina, pelos sinais dos hormônios do trato digestório e pela própria disponibilidade de nutrientes. Em períodos de jejum ou de carência de nutrientes, os níveis sanguíneos relativos de leptina e insulina estão baixos de modo que os receptores desses hormônios presentes em ambos os grupos de neurônios do núcleo arqueado permanecem, na sua maioria, desocupados. Os baixos níveis de nutrientes aliados aos níveis elevados de ghrelina ativam mecanismos sensores presentes exclusivamente nos neurônios NPY/AgRP. A depleção de nutrientes leva a um aumento dos níveis intraneuronais de monofosfato de adenosina (AMP), ocorrendo, como consequência, a ativação da enzima AMP quinase (AMPK). Por meio da sinalização celular pela via da AMPK induz-se a transcrição do gene do NPY, o que leva ao aumento da expressão desse neurotransmissor no núcleo arqueado. Nesse momento, a elevação dos níveis de ghrelina potencializa a atividade da AMPK e promove o aumento da frequência de oscilação dos níveis de Ca^{2+} nos mesmos neurônios, o que promove a liberação de NPY nos terminais sinápticos. A maior parte desses terminais sinápticos encontra-se em projeções dos neurônios NPY/AgRP para o PVN e ALH onde ocorrerá a modulação funcional dos neurônios de segunda ordem entretanto, algumas projeções curtas estabelecem uma comunicação inibitória entre os neurônios NPY/AgRP e os neurônios POMC/CART. Assim, em períodos de depleção de nutrientes, enquanto os neurônios NPY/AgRP encontram-se plenamente ativos, os neurônios POMC/CART estão inibidos tanto pela sinalização inibitória dos primeiros como pelas reduzidas concentrações de leptina e insulina.

Com a ingestão alimentar ocorre o aumento da disponibilidade de nutrientes e a redução da liberação de ghrelina pelo estômago, que resulta na interrupção da sinalização através da AMPK e na redução da oscilação de Ca^{2+} em neurônios NPY/AgRP. Além disso, ocorre aumento da concentração sanguínea de leptina e insulina. Nestas circunstâncias, os neurônios NPY/AgRP tornam-se inibidos enquanto os neurônios POMC/CART são ativados. A ativação dos neurônios POMC/CART decorre em parte da perda do tônus inibitório oferecido por neurônios NPY/AgRP, mas principalmente da ativação das vias de sinalização celular da leptina e da insulina.

A leptina sinaliza em neurônios do núcleo arqueado por meio da forma longa de seu

receptor chamado ObRb. Após a ligação do hormônio, ocorre dimerização de receptores seguida pela ativação da enzima com atividade tirosinoquinase, Janus quinase 2 (JAK2), que se encontra associada ao receptor. Uma vez ativa, a JAK2 promove sua autofosforilação e a subsequente fosforilação de vários resíduos tirosina no receptor. Dessa maneira, criam-se locais ativos no receptor, os quais recrutam e ativam proteínas intermediárias que darão continuidade ao sinal da leptina no ambiente intracelular. A ativação do fator de transcrição *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) é o evento mais bem estudado da sinalização da leptina no hipotálamo. Por meio dessa via, a leptina estimula a transcrição dos genes que codificam os neurotransmissores anorexigênicos POMC (α -MSH) e CART. Outra via controlada pela leptina é a que leva à ativação da enzima fosfato-3-inositol quinase (PI3K). Por meio dela, a leptina controla a liberação dos neurotransmissores α -MSH e CART nos terminais sinápticos. Entretanto, essa via é controlada primariamente pela insulina, sendo que o sinal da leptina desempenha um papel potencializador. Inversamente, atuando por meio de seu receptor, a insulina ativa predominantemente a via PI3K e exerce efeito potencializador do sinal da leptina através da via JAK2/STAT3.

Assim como ocorre com neurônios NPY/AgRP, os neurônios POMC/CART projetam-se para os núcleos PVN e ALH, onde controlam a atividade de neurônios de segunda ordem; entretanto, conexões inibitórias curtas controlam a atividade de neurônios NPY/AgRP.

Portanto, durante um ciclo completo de jejum/alimentação/jejum, há transição do estado de ativação dos neurônios NPY/AgRP com inativação dos neurônios POMC/CART, para o estado inverso e finalmente para o estado original. São exatamente tais ciclos que proporcionam os sinais que modulam funcionalmente os neurônios de segunda ordem no PVN e ALH.

Integração entre sinais hormonais e sinais carreados por nutrientes

Por meio de estudos de neuroimagem observou-se que o hipotálamo apresenta uma rápida resposta funcional à glicose, denotada por queda do sinal obtido por ressonância eletromagnética minutos após a ingestão dessa hexose por via oral (VO). Parte desse

sinal deve corresponder às modulações funcionais induzidas pela glicose em neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo. Em períodos de privação nutricional, quando a disponibilidade de nutrientes é baixa, discretos aumentos na relação AMP/trifosfato de adenosina (ATP) em neurônios NPYérgicos do núcleo arqueado promovem a ativação da enzima AMPK. Uma vez ativa a AMPK leva ao aumento da transcrição do gene de NPY, resultando na potencialização dos sinais orexigênicos. Nutrientes como a glicose e alguns aminoácidos têm a propriedade de inibir a atividade da AMPK e assim reduzem os sinais anorexigênicos. A glicose atua sobre essa via ao promover a produção de ATP como resultado de sua metabolização. Aminoácidos inibem a AMPK por meio da ativação das proteínas mTOR e S6 K. As mesmas proteínas podem, ainda, ter sua atividade funcional modulada pela leptina e insulina de tal maneira que a via mTOR/AMPK configura-se como ponto de interseção entre vias hormonais e de nutrientes no controle da fome e termogênese. Tal característica coloca essa via em uma posição de destaque como potencial alvo para a abordagem terapêutica da obesidade.

Controle funcional dos neurônios de segunda ordem

Estudos utilizando técnicas de estereotaxia realizados na década de 1950 revelaram que neurônios localizados nos núcleos PVN e ALH desempenham papel importante na regulação da fome. Tais estudos mostravam que a lesão do PVN promovia aumento da ingestão alimentar, enquanto o estímulo nessa área promovia saciedade. Por outro lado, lesões da ALH causavam saciedade enquanto o estímulo aumentava a fome. A identificação da leptina possibilitou um avanço na caracterização funcional dessas regiões anatômicas de tal maneira que hoje entende-se que neurônios do PVN e ALH são primariamente responsivos a projeções oriundas do núcleo arqueado, caracterizando-se, portanto, como neurônios de segunda ordem no controle da fome e da termogênese.

Na ALH duas subpopulações distintas de neurônios respondem aos estímulos oriundos do núcleo arqueado. Neurônios produtores de orexina/hipocretina estão ativos no período de jejum e regulam não apenas a fome, como inicialmente se suspeitava, mas principalmente, estabelecem uma conexão neural entre fome, vigília e prazer. Estudos recentes têm revelado a importante participação da orexina em processos como narcolepsia e enxaqueca. Acredita-se que este neurotransmissor seja o principal

responsável pela manutenção do estado de vigília durante o jejum, uma vez que o sucesso na busca e obtenção de alimento tem importância fundamental para sobrevivência do organismo. A outra subpopulação de neurônios da ALH é composta por células que expressam o neurotransmissor hormônio concentrador de melanina (MCH). Sua expressão também se encontra estimulada no período de jejum. Porém suas funções distinguem-se um pouco daquelas exercidas pela orexina. O MCH, além de ser um moderado estimulador da fome, tem papel mais relevante na inibição do gasto energético por termogênese e da motilidade.

No PVN duas outras subpopulações de neurônios de segunda ordem respondem às projeções vindas do núcleo arqueado. Tais neurônios produzem os neurotransmissores hormônios liberadores de corticotrofina (CRH) e de tireotrofina (TRH) que são inibidos durante o período de jejum. Após a ingestão alimentar, seus níveis elevam-se gradativamente, contribuindo para o estabelecimento de um estado de saciedade e elevada termogênese que caracteriza esse período fisiológico. A maior parte dos estudos sugere que TRH e CRH teriam funções sobrepostas no controle da fome e da termogênese, entretanto alguns estudos sugerem que TRH, tanto direta, como indiretamente, controlando a produção de hormônio tireoestimulante (TSH), desempenharia função predominante no controle da termogênese. De qualquer maneira, é importante ressaltar que esses neurotransmissores desempenham um papel central na integração dos sinais de adiposidade com sinais de controle endócrino, particularmente a função tireoideana e da suprarrenal.

Mecanismos efetores do controle da fome e da termogênese

Apesar do grande avanço produzido pela identificação da leptina, atualmente ainda se sabe muito pouco a respeito dos mecanismos que integram a função dos neurônios de primeira e segunda ordem no hipotálamo, com os mecanismos efetores do controle da fome e do gasto energético.

No que diz respeito ao controle da fome, é importante ressaltar que, diferente dos organismos mais primitivos que são utilizados na maior parte dos estudos, em seres humanos, a busca por alimento tem conotação não apenas fisiológica, mas também social e comportamental. Para que decisões relativas à busca por alimento, início e interrupção da refeição sejam adequadamente tomadas, há necessidade de uma correta

integração entre os sinais hipotalâmicos e alguns centros corticais. O córtex insular recebe e processa informações a respeito do gosto, aparência, textura e odor do alimento. Tais informações são processadas em conjunto com sinais neurais oriundos do córtex orbitofrontal que informam a respeito do prazer produzido pelo consumo de um determinado alimento. Por fim, esse conjunto de informações é confrontado com os sinais mais fisiológicos, oriundos predominantemente da ALH. Somente após a integração de todas essas informações, decisões referentes ingestão ou não de um alimento serão tomadas.

Por outro lado, o controle do gasto energético é mais autônomo e sofre menor interferência de conexões corticais. A termogênese em tecidos periféricos é controlada por hormônios, como principalmente os tireoidianos, e por sinais neurais, particularmente os simpáticos e parassimpáticos. Ambos os sinais têm a propriedade, por exemplo, de controlar a expressão de proteínas desacopladoras ou UCPs. Tais proteínas desacoplam a respiração mitocondrial da geração de ATP. Como resultado do desacoplamento, a energia produzida pela cadeia de elétrons na membrana mitocondrial é despendida na forma de calor. Em alguns mamíferos, o tecido adiposo marrom, rico em mitocôndrias, é um importante local de termogênese. Em seres humanos adultos apenas focos residuais de tecido adiposo marrom são encontrados. Assim, acredita-se que maior parcela da termogênese ocorra em tecido muscular. Entretanto, estudos recentes revelaram que linhagens germinativas comuns diferenciam-se em músculo esquelético e tecidos adiposo marrom e que, dependendo do tipo de estímulo, tal diferenciação poderia ocorrer na vida adulta. Tais dados, além de possibilitarem avanços na caracterização fisiológica do controle da termogênese, abre novas perspectivas terapêuticas para obesidade.

Por fim, é importante ressaltar que parte do gasto energético depende da motivação do organismo para movimentação. O controle da motilidade é bastante complexo e decorre, em parte, de sinais hipotalâmicos produzidos predominantemente na ALH, os quais se conectam com centros corticais de regiões motoras. Nessas regiões integram-se ainda sinais cognitivos que contribuirão para a definição do padrão de motricidade do organismo.

Assim, fica claro que o controle do fluxo de energia por um organismo depende da integração de múltiplos mecanismos regulatórios. A redundância e a complexidade do

sistema certamente decorrem da sua importância primordial para a sobrevivência.

Disfunção hipotalâmica e obesidade

A frequente associação clínica entre diabetes *mellitus* tipo 2 e obesidade aliada ao fato de que pacientes obesos são em geral hiperleptinêmicos e hiperinsulinêmicos fomentou a hipótese de que o inadequado controle da fome e da termogênese, que predispõe ao desenvolvimento de obesidade, se devesse a uma resistência hipotalâmica à ação da leptina e da insulina. Tal suspeita foi confirmada por meio de estudos realizados em diferentes modelos animais de obesidade. O primeiro desafio a ser vencido na caracterização da ação da leptina e da insulina no hipotálamo foi o desenvolvimento de métodos reprodutíveis que tornassem possível a mensuração do efeito anorexigênico e termogênico desses hormônios quando agindo diretamente no hipotálamo. Por se tratar de um órgão de difícil acesso somente utilizando-se métodos de estereotaxia, tal objetivo foi alcançado. Atualmente, por meio de métodos padronizados de estereotaxia sabemos que em animais experimentais magros a leptina e a insulina, quando injetadas em dose única diretamente no hipotálamo, reduzem em cerca de 50% a ingestão espontânea de alimento nas 12 h subsequentes ao tratamento. Em animais obesos por defeitos genéticos, como camundongos ob/ob (portadores de mutação no gene da leptina) ou db/db (portadores de mutação no gene do receptor de leptina), ou em animais obesos por consumo de dietas hipercalóricas, a ação hipotalâmica da leptina ou da insulina fica bastante comprometida, reduzindo não mais que 10 a 20% a ingestão alimentar.

Uma vez evidenciado o desenvolvimento de resistência à leptina e à insulina no hipotálamo, o passo seguinte foi explorar os mecanismos envolvidos com a gênese dessa disfunção. O primeiro mecanismo evidenciado foi a indução de uma elevada expressão da proteína SOCS3 que pertence a uma família de reguladores da ação de citocinas. Sinais produzidos a partir de receptores de citocinas (família de receptores à qual pertence o receptor da leptina) levam à indução da expressão do gene da SOCS3. Uma vez expressa, tal proteína atua como bloqueador físico dos sinais produzidos, ao se ligar a locais funcionalmente ativos dos respectivos receptores. Além disso, algumas proteínas citoplasmáticas, como os substratos do receptor de insulina 1 (IRS1) e 2 (IRS2), que participam das vias de sinalização da leptina e da insulina, podem se

ligadas à SOCS3 e assim direcionadas para a degradação proteossômica, o que diminui a quantidade de intermediários das vias de sinalização e reduz a magnitude do sinal produzido. Animais mutantes, nos quais o gene da SOCS3 é danificado, são resistentes ao desenvolvimento de obesidade induzida por dieta. Assim, a proteína SOCS3 parece ser um alvo terapêutico interessante para o tratamento de obesidade. Entretanto, há que se ressaltar que, por desempenhar importante papel regulatório das vias inflamatórias, a manipulação do gene da SOCS3 pode acarretar disfunção de componentes controladores do sistema imune e suas consequências são imprevisíveis.

A identificação do segundo e terceiro mecanismos envolvidos na gênese da disfunção hipotalâmica surgiu a partir de estudos nos quais a expressão gênica diferencial foi avaliada por meio de um arranjo gênico que investigou mais de 1.000 genes no hipotálamo de animais alimentados com dieta padrão e dieta hiperlipídica. Tal estudo revelou que aproximadamente 15% dos genes avaliados tinham sua expressão modulada pelo consumo da dieta hiperlipídica. Uma parcela considerável desses genes era composta por reguladores ou efetores da resposta imune, entre eles uma série de citocinas. A indução dessa resposta inflamatória se inicia poucas semanas após o início do consumo da dieta. A ocorrência de citocinas inflamatórias no hipotálamo ativa enzimas com função serina quinase nos neurônios hipotalâmicos, sendo elas a JNK e a IKK. Tais enzimas inativam alguns importantes mediadores das respostas anorexigênicas da leptina e da insulina, contribuindo para a instalação da resistência a esses hormônios. A inibição da atividade dessas enzimas, seja por métodos farmacológicos como por métodos genéticos, reverte o fenótipo de obesidade induzido pela dieta e melhora a resposta hipotalâmica à leptina e à insulina.

O quarto e último mecanismo identificado até o momento diz respeito a ativação da proteína fosfatase PTP1B que catalisa a retirada de grupos fosfato de resíduos tirosina presentes em vários intermediários das vias de sinalização da insulina e da leptina. Ao desfosforilar tais proteínas, a PTP1B as inativa. Assim como nos casos da SOCS3 JNK e IKK, a PTP1B também é induzida por meio de mecanismos inflamatórios no hipotálamo. A ingestão de dieta hiperlipídica, assim como o tratamento com a citocina inflamatória fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) levam ao aumento da expressão dessa fosfatase e assim reduzem a transdução dos sinais anorexigênicos por meio das vias da insulina e da leptina. Aqui também, a inibição da atividade ou da expressão da PTP1B tem um papel protetor sobre o desenvolvimento de obesidade induzido por

dieta.

Dessa maneira fica claro que em todos os mecanismos indutores de resistência hipotalâmica à leptina e à insulina identificados até o momento, a inflamação tem um papel central. Portanto, a caracterização dos mecanismos envolvidos com a geração da inflamação local deve possibilitar avanço considerável na definição dos mecanismos patogenéticos participantes do desenvolvimento da obesidade. Um passo dado nesse sentido foi a caracterização dos tipos de ácidos graxos existentes na dieta que exercem papel inflamatório local mais acentuado. Tais estudos revelaram que ácidos graxos saturados de cadeias longas, predominantemente o ácido esteárico (C18:0), o ácido araquídico (C20:0) e o ácido behênico (C22:0), são os que têm maior potência inflamatória, e que ácidos graxos insaturados como oleico (C18:1) e linoleico (C18:2) têm importante papel anti-inflamatório.

Assim, podemos resumir que, de acordo com estudos realizados até o presente momento, a disfunção hipotalâmica provocada por mecanismos ambientais depende predominantemente da instalação de um processo inflamatório no hipotálamo. Tal processo leva a ativação de proteínas como SOCS3, JNK, IKK e PTP1B, as quais, por mecanismos moleculares distintos, interferem com a ação dos principais hormônios adipostáticos e anorexigênicos, leptina e insulina.

Distúrbios genéticos em seres humanos obesos

Obesidade monogênica é um evento raro, entretanto, por meio da caracterização de genes que, ao perderem ou ganharem função, levam à instalação dessa doença, deve-se avançar no desenvolvimento de modalidades terapêuticas mais eficazes para as formas poligênicas ou predominantemente ambientais/comportamentais de obesidade. Até o momento, apenas dez genes foram caracterizados, cujas mutações levam ao quadro de obesidade. Sem dúvida, mutações do receptor de α -MSH, MC4R, é a forma mais prevalente de obesidade monogênica, que responde por até 4% dos casos de obesidade em indivíduos com índice de massa corporal (IMC) superior a 40. Trata-se de uma doença com característica de transmissão autossômica dominante que se instala ainda na infância e progride rapidamente para um quadro extremo de obesidade. Mutações do gene codificador da POMC também levam a quadros de obesidade de início precoce porém aqui, na maior parte dos casos, mas não em todos, há alteração da coloração da

pele e cabelos, uma vez que todo o sistema estimulador de melanócitos é comprometido.

Frustrando boa parte da expectativa produzida com a caracterização da leptina, mutações no gene *ob* (codificador da leptina) ou no *db* (codificador do receptor de leptina) são extremamente raras em seres humanos, tendo sido identificadas em apenas algumas poucas famílias. Fato importante a ser ressaltado a respeito de mutações do gene *ob* é que uma vez identificados, tais indivíduos são passíveis de tratamento com leptina recombinante, apresentando boa resposta terapêutica.

Outras mutações identificadas em seres humanos e que levam ao desenvolvimento de obesidade são as do gene *SIM1*, que codifica uma proteína participante da via de ativação do sistema de sinalização da melanocortina; o gene do fator neurotrófico derivado do cérebro (BNDF), que codifica uma proteína com função neurotrófica capaz de ativar sinalização através da via JAK2/STAT3, a mesma via ativada pela leptina; o gene do receptor de BNDF, *TRKB*; o gene codificador da enzima carboxipeptidase E envolvida na clivagem funcional de neurotransmissores; o gene de outro receptor de α -MSH, *MC3R*; e o gene *Tub*.

O fato mais importante a ser ressaltado a respeito de todos os poucos genes mutados em quadros de obesidade monogênica humana é que, sem exceção, codificam proteínas que participam de processos funcionais no hipotálamo, reforçando o papel central desse órgão no controle da adiposidade corporal.

Na ultima década vários estudos de associação de genoma completo (*genomic wide-association studies – GWAS*) buscaram identificar novos genes potencialmente relacionados com o desenvolvimento da obesidade. De modo geral, tais estudos confirmaram que, do ponto de vista genético, as formas não monogênicas de obesidade são bastante complexas e heterogêneas, e nenhum gene de forma isolada tem peso muito grande no desenvolvimento da doença. O gene *fto* (*fat mass and obesity associated*) emergiu em praticamente todos os estudos como aquele com maior ligação ao desenvolvimento de obesidade. *Ofto* codifica a enzima dioxigenase dependente de alfacetoglutarato. Os primeiros estudos não foram capazes de identificar como o mecanismo determinado pelos polimorfismos de *fto* aumentariam a chance de desenvolver obesidade. Entretanto, alguns estudos mais recentes sugerem que polimorfismos intrônicos de *fto* modificam o padrão de expressão de dois outros genes,

irx3 e *rpgrip1 L*, e que seriam estes, e não *fto* propriamente dito, que se relacionam com a obesidade. Portanto, no momento podemos concluir que as formas poligênicas da obesidade são bastante complexas e certamente a expressão final da doença depende de um importante componente ambiental.

Bibliografia recomendada

- Appleyard SM, Bailey TW, Doyle MW *et al.*, (2005). Proopiomelanocortin neurons in nucleus tractus solitarius are activated by visceral afferents: regulation by cholecystokinin and opioids. *J Neurosci*. 2005;25:3578-85.
- Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ *et al.* Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:267-85.
- Carvalheira JB, Ribeiro EB, Araujo E, Guimarães RB *et al.* Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. *Diabetologia*. 2003;46:1629-40.
- Carvalheira JB, Siloto RM, Ignacchitti I, Brenelli S *et al.* Insulin modulates leptin-induced STAT3 activation in rat hypothalamus. *FEBS Lett*. 2001;500:119-24.
- Chaudhri OB, Salem V, Murphy KG, Bloom SR. Gastrintestinal satiety signals. *Ann Rev Physiol*. 2008;70:239-55.
- De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R *et al.* Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*. 2005;146:4192-9.
- Elmquist JK. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25 (Suppl 5):578-82.
- Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev*. 2006;27:710-8.
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen S *et al.* Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269:543-6.
- Harding R, Leek BF. Central projections of gastric afferent vagal inputs. *J Physiol* 1973;228:73-90.
- Howard JK, Flier JS. Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17:365-71.
- Khosla T, Billewicz W Z. Measurement of change in body-weight. *Br J Nutr* 1964;18:227-39.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA *et al.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387:903-8.

- Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and lepti resistance. *Annu Rev Physiol.* 2008;70:537-56.
- Pereira-da-Silva M, Torsoni MA, Nourani HV, Augusto VD *et al.* Hypothalamic melanin-concentrating hormone is induced by cold exposure and participates in the control of energy expenditure in rats. *Endocrinology.* 2003;144:4831-40.
- Picardi PK, Calegari VC, Prada P de O, Moraes J *et al.* Reduction of hypothalamic protein tyrosine phosphatase improves insulina and leptin resistance in diet-induced obese rats. *Endocrinology.* 2008;149:3878-80.
- Swanson LW, Mogenson GJ. Neural mechanisms for the functional coupling of autonomic, endocrine and somatomotor responses in adaptive behavior. *Brain Res.* 1981;228:1-34.
- Teitelbaum P, Stellar E. Recovery from the failure to eat produced by hypothalamic lesions. *Science.* 1954;120:894-5.
- Torsoni MA, Carvalheira JB, Pereira-Da-Silva M, de Carvalho-Filho M *et al.* Molecular and functional resistance to insulin in hypothalamus of rats exposed to cold. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:E216-23.
- Velloso LA. The hypothalamic control of feeding and thermogenesis: implications on the development of obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:165-76.
- Wolfgang MJ, Lane MD. The role of hypothalamic malonyl-CoA in energy homeostasis *J Biol Chem.* 2006;281:37265-69.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone Met *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372:425-32.

Regulação Periférica do Balanço Energético

César Luiz Boguszewski e Gilberto Jorge da Paz-Filho

Introdução

A obesidade e o sobrepeso alcançaram proporções epidêmicas mundialmente. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 1 bilhão de adultos têm sobrepeso e pelo menos 300 milhões são obesos. No Brasil, dados coletados pela Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) demonstraram que 38,8 milhões de brasileiros com mais de 20 anos estavam com excesso de peso, e 11% destes foram classificados como obesos.

A pandemia mundial de obesidade é multifatorial e envolve na sua patogênese fatores genéticos, ambientais, nutricionais, socioeconômicos e comportamentais. O mau funcionamento de um ou vários destes fatores promove desequilíbrio do balanço energético, seja levando a uma ingestão calórica excessiva, seja promovendo redução do gasto energético, ou por ambas as condições atuando simultaneamente. Como consequência desse desequilíbrio energético, o tecido adiposo acumula e há progressivo ganho de peso corporal.

A homeostase energética é determinada pela integração de elementos do sistema nervoso central (SNC) com sinais oriundos dos tecidos periféricos, os quais são capazes de regular a ingestão de alimentos e a resposta metabólica. A elucidação do papel de cada participante deste sistema homeostático complexo poderá resultar no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra a obesidade e muitas de suas morbididades, além de oferecer oportunidades para o tratamento de outros distúrbios nutricionais, como anorexia e caquexia. Neste capítulo, apresentamos uma atualização sobre os principais fatores periféricos envolvidos com a regulação do balanço

energético.

Definição e regulação do balanço energético

O balanço energético é determinado pela energia adquirida por meio da ingestão de alimentos, a qual é utilizada para manter o gasto energético que compreende a taxa metabólica basal, a termogênese e a atividade muscular. Fisiologicamente, toda energia adquirida é metabolizada para manter o gasto energético, e a sobra energética é estocada como gordura para ser usada nos períodos de escassez. O balanço entre a ingestão alimentar e o gasto energético é controlado por um sistema neural localizado no SNC, que envolve principalmente o hipotálamo, o tronco encefálico caudal, e partes do córtex e do sistema límbico. Esse sistema recebe sinais periféricos gerados pelo sistema gustatório, trato gastrintestinal (TDI), fígado, veia porta, pâncreas e tecido adiposo, que indicam como estão os estoques disponíveis de energia e adaptam o comportamento alimentar. Todos esses componentes se comunicam pelas conexões feitas pelo sistema nervoso autônomo, ou pela ação de hormônios e nutrientes.

O tronco encefálico caudal é um local importante que integra informações oriundas do sistema gustatório e do TDI, além de conter neurônios autônomos que controlam a parte motora da alimentação, desde a boca até o canal alimentar e os órgãos abdominais. Entretanto, é no hipotálamo, particularmente no núcleo arqueado (ARC) que se situa o principal centro de comando do balanço energético. Nesta tarefa, destacam-se duas importantes populações de neurônios, uma que produz os neurotransmissores orexígenos neuropeptídio Y (NPY) e *Agouti-related protein* (AgRP), e outra que produz os neurotransmissores anorexígenos próopiomelanocortina (POMC) *ecocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART). Tais populações de neurônios interagem em diferentes níveis, e delas partem projeções para outros núcleos hipotalâmicos, especialmente o núcleo paraventricular (NPV) e o hipotálamo lateral (HL), do qual serão desencadeadas respostas endócrinas, autonômicas e comportamentais aos estímulos de fome e saciedade, envolvendo neurônios de várias áreas cerebrais e da medula espinal. Vários neurotransmissores produzidos nestes núcleos hipotalâmicos estão fisiologicamente envolvidos com a homeostase energética, incluindo hormônio liberador da corticotrofina (CRH), e da tireotrofina (TRH) hormônio concentrador de melanina (MCH), *brain-derived neurotrophic factor*

(BDNF) e orexinas. O núcleo ARC recebe as informações nutricionais relevantes vindas da periferia por vias neuronais, metabólicas ou endócrinas, e as interpreta em conjunto com informações provenientes do córtex cerebral e do sistema límbico referentes a estímulos do meio ambiente, incluindo desde aqueles captados pelos sentidos da visão, olfato e paladar, até outros relacionados com memória, aprendizado, emoções, hábitos e costumes alimentares (Figura 9.1).

Sistema gustatório

A regulação da ingestão alimentar começa já na cavidade oral, por meio das papilas gustatórias. Três receptores ligados à proteína G (T1R1, T1R2 e T1R3) são responsáveis pela percepção de gostos doces e pelo reconhecimento de aminoácidos, os quais indicam alimentos benéficos. A estimulação de tais receptores induz à ingestão alimentar. Os gostos amargos de muitas toxinas potencialmente prejudiciais ao organismo são percebidos por aproximadamente 30 receptores ligados à proteína G (da família T1R2). Tais receptores, quando estimulados, inibem a ingestão alimentar. O gosto salgado é percebido pelo canal de sódio sensível à amilorida, e o azedo é percebido pelo receptor PKD2L1, membro de uma nova família de canais iônicos chamada TRP (*transient receptor potential*). Em roedores, o translocador de ácido graxo CD36 e o canal de potássio KV 1.5 foram identificados como sensores de gordura, porém nenhum receptor com esta característica foi demonstrado em seres humanos até o momento.

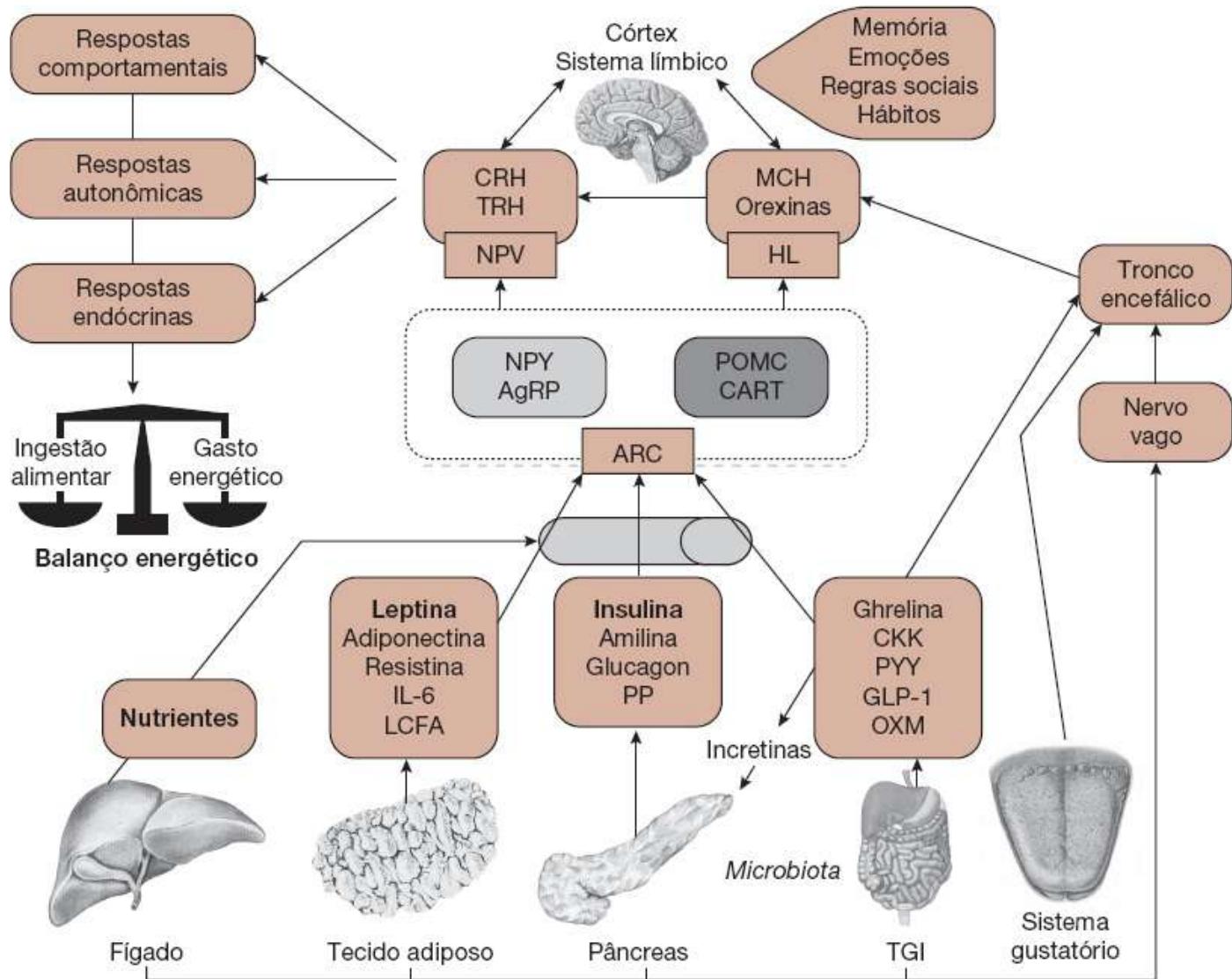


Figura 9.1 Mecanismos envolvidos no controle do balanço energético. O balanço entre a ingestão alimentar e o gasto energético é regulado pelo SNC, o qual recebe vários sinais periféricos (nutrientes e hormônios) provenientes do figado, tecido adiposo, pâncreas, TGI e sistema gustatório, os quais indicam como estão os estoques de energia corporal e influenciam o comportamento alimentar. Estes sinais chegam ao SNC por via sanguínea, atravessando a barreira hematencefálica, e ligando-se a receptores específicos em duas populações neurais no núcleo ARC do hipotálamo: NPY/AgRP e POMC/CART. Destes neurônios partem conexões para outros núcleos hipotalâmicos, como o HL e o NPV, que geram novos sinais anabólicos ou catabólicos. Muitos dos sinais periféricos, particularmente aqueles produzidos no sistema gustatório e TGI, chegam ao SNC através de ligação a receptores localizados no tronco encefálico e em aferentes vagais. O córtex e o sistema límbico participam destes mecanismos proporcionando a interação entre os estímulos internos e aqueles provenientes do meio ambiente. A integração cerebral de todas estas vias de sinalização resulta em respostas

comportamentais, autonômicas e endócrinas com o objetivo de preservar o equilíbrio energético.

Os sinais gustatórios são processados principalmente no córtex insular, localizado profundamente dentro do sulco de Sylvian, que é composto por três subdivisões: granular (porção dorsal), agranular (porção ventral) e disgranular (porção intermediária). Há conexões intracorticais desses sinais com outros provenientes do sistema límbico, responsáveis pela percepção da experiência desencadeada pela ingestão de alimentos. Os sinais gerados pelo sistema gustatório são também enviados para o tronco encefálico, o qual é responsável não só pelo controle da musculatura oromotora, mas também pela musculatura do TGI e de outros órgãos abdominais.

Trato gastrintestinal

O TGI é importante fonte de sinais periféricos responsáveis pelo controle da ingestão alimentar. O alimento no estômago não só leva à distensão mecânica do órgão, mas também à ativação de canais iônicos e de receptores sensíveis à acidez, como ASIC3, que geram sinais para o SNC por meio de inervações vagais aferentes, das quais participam os fatores neurotróficos BDNF e neurotrofina-3. Mais importante, o TG libera diversos fatores que, agindo no SNC e perifericamente, participam da regulação do balanço energético. Os mais importantes entre estes fatores estão resumidos na Tabela 9.1 e serão abordados mais detalhadamente neste capítulo.

► Ghrelina

A ghrelina é produzida pelas células oxínticas na mucosa gástrica, e em menores quantidades, no intestino, no pâncreas e em outros tecidos. Ela foi descrita em 1999 como o ligante natural do GHS-R (*growth hormone secretagogue receptor*), por meio do qual estimula a secreção hipofisária de GH e exerce algumas outras atividades neuroendócrinas. O GHS-R é amplamente distribuído no corpo, em maiores concentrações no hipotálamo (especialmente nos núcleos ARC, NPV e HL) e na hipófise, e em menores níveis em tecidos periféricos, como pâncreas endócrino, TGI, células imunológicas e coração. O GHS-R está em áreas cerebrais envolvidas com recompensa, emoção e memória, indicando um papel da ghrelina em aumentar o desejo

por comida e em comportamentos alimentares não homeostáticos. No balanço energético, a ghrelina é o “hormônio da fome”, por ser a única substância produzida em tecidos periféricos com propriedades orexígenas. A administração crônica de ghrelina causa hiperfagia e obesidade em roedores, e, em voluntários sadios, a administração intravenosa ou subcutânea de ghrelina causa um aumento de 30% na ingestão de alimentos, induzindo uma elevação rápida nos níveis de insulina e glicose. Animais *knock-out* para os genes da ghrelina e do GHS-R não apresentam mudanças significativas na ingestão alimentar e no peso corporal quando submetidos à dieta padrão. Por outro lado, a ausência de ghrelina ou de seu receptor torna os animais resistentes à obesidade induzida por dieta e favorece o uso de gordura como substrato energético, quando os animais são submetidos a uma ração rica em gordura. Nos camundongos ob/ob, a ausência de ghrelina atenua o diabetes, mas não a obesidade, indicando um possível papel fisiológico da ghrelina no metabolismo da glicose. Sua ação central inibe a atividade do tecido adiposo marrom.

A ghrelina estimula o apetite por ação no núcleo ARC do hipotálamo, que alcança tanto pela circulação sanguínea como pela inervação vagal, via tronco cerebral. Enquanto a supressão pós-prandial dos níveis de ghrelina parece não depender da sinalização vagal, as elevações promovidas nos períodos de jejum dependem dessa inervação, uma vez que são completamente abolidas pela vagotomia subdiafragmática. A ghrelina atua como um antagonista funcional das ações centrais da leptina, promovendo estimulação da atividade dos neurônios NPY e inibição dos neurônios POMC. A ghrelina também pode ser produzida localmente no cérebro, em neurônios adjacentes ao 3º ventrículo que fazem conexões com outros neurônios anorexígenos e orexígenos, formando um circuito central com potencial participação na homeostase energética. As ações orexígenas da ghrelina ocorrem de maneira independente dos seus efeitos sobre a secreção hipofisária de GH.

Tabela 9.1 Principais peptídios do trato gastrintestinal (TGI) envolvidos no controle da ingestão alimentar.

Peptídio	Local de produção	Receptor	Local de ação	Efeito na ingestão alimentar	Efeitos no TGI e no metabolismo
			Nervo vago		Controle da motilidade

Ghrelina Acilada	Estômago	GHS-R	Hipotálamo Tronco cerebral Tecidos periféricos	Aumento	gástrica Influência na função endócrina pancreática Regulação de adipocinas
Ghrelina Desacilada	Estômago Circulação	?	Ilhotas pancreáticas Músculo Adipócitos Endotélio	Não	Antagonista funcional endógeno da ghrelina acilada
Obestatina	Estômago	GLP-1? GPR39? Outro?	Adipócitos Ilhotas pancreáticas Músculo Coração Cérebro	Redução ou sem efeito	Estimula adipogênese e inibe lipólise Aumenta captação de glicose e ácidos graxos livres Aumenta os níveis de adiponectina Reduz os níveis de leptina Aumenta citocinas pró-inflamatórias
CCK	Duodeno Jejuno	CCK-1	Nervo vago Hipotálamo Tronco cerebral	Redução	Estimula contração da vesícula biliar Aumenta produção de enzimas pancreáticas
PYY	Ao longo do TGI, mais no cólon e no reto	Y2R	Nervo vago Hipotálamo Tronco cerebral	Redução*	Reduc secreção e esvaziamento gástricos Reduc motilidade intestinal
GLP-1	Ao longo do TGI, mais no íleo e no cólon	GLP-1	Nervo vago Hipotálamo?	Redução	Age como incretina Aumenta liberação de glucagon Reduc esvaziamento gástrico e motilidade do TGI
OXM	Ao longo do TGI, mais no	GLP-1 Glucagon	Hipotálamo?	Redução	Age como incretina Reduc níveis de ghrelina Reduc secreção pancreática

	íleo e no colón				Reducz secreção e motilidade gástrica
PP	Pâncreas	Y4R	Nervo vago Hipotálamo Tronco cerebral	Redução	Reducz esvaziamento gástrico Reducz motilidade intestinal Reducz secreção biliar e pancreática
Enterostatina	Pâncreas	CCK-1?	Cérebro?	Redução ou sem efeito	Controle da digestão de gordura
Amilina	Pâncreas	RAMP1	Cérebro	Redução	Reducz esvaziamento e secreção gástrica Aumenta secreção de glucagon

*Administração central dentro dos ventrículos laterais promove aumento do apetite.

As concentrações séricas de ghrelina variam amplamente ao longo do dia, com valores mais altos durante o sono, elevações nos períodos pré-prandiais e queda rápida após as refeições. Por causa desse padrão de secreção, ela foi inicialmente apontada como o “sinal iniciador da refeição”, mas atualmente acredita-se que seu papel fisiológico envolva mais a preparação metabólica para o influxo de calorias. A queda pós-prandial dos níveis de ghrelina é proporcional à ingestão calórica em indivíduos magros, mas não nos obesos, nos quais a supressão pós-prandial é ausente ou muito reduzida. Seus níveis caem menos após a ingestão de gorduras do que de carboidratos ou de proteínas. Além dos alimentos, inúmeros outros fatores como glicose e insulina, hormônios e peptídios gastrintestinais influenciam a secreção gástrica de ghrelina. Sua concentração sérica é inversamente relacionada com o índice de massa corporal (IMC), exceto na síndrome de Prader-Willi, na qual a obesidade está associada a altas concentrações séricas de ghrelina. Variações de peso são acompanhadas de mudanças em seus níveis séricos, que se elevam quando ocorre perda de peso e vice-versa. Essas mudanças parecem estar sob controle da fosforilação do mTOR no tecido gástrico, o qual atuaria como um sensor periférico de energia, modulando a produção de ghrelina. A via intracelular do mTOR foi sugerida como um potencial elo entre ela e outra via fisiológica importante envolvida com o balanço energético: o sistema endocanabinoide, que será abordado mais adiante. Bloqueio farmacológico dos receptores

endocanabinoides CB1 presentes nas células gástricas é percebido como um sinal comparável a ingestão de alimentos, resultando em ativação da via mTOR que, por sua vez, reduz a secreção de ghrelina com subsequente diminuição do sinal orexígeno enviado ao cérebro através do nervo vago.

A ghrelina é um peptídio de 28 aminoácidos que se apresenta em duas formas: (1) ghrelina acilada, que possui um ácido n-octanoico na serina 3 de sua cadeia peptídica que é essencial para ativação do GHS-R e modulação dos efeitos neuroendócrinos e orexígenos; (2) ghrelina desacilada, a mais abundante na circulação, incapaz de ativar o GHS-R, mas biologicamente ativa, exercendo ações metabólicas periféricas possivelmente por interação com algum subtipo de GHS-R não identificado até o momento. A reação que produz a forma acilada é resultado da ação enzimática da ghrelina O-aciltransferase (GOAT), a qual promove uma ligação covalente entre o grupo hidroxila da serina 3 e o ácido n-octanoico. Substâncias que inibem a GOAT podem prevenir a obesidade induzida por dieta, aumentar a secreção pancreática de insulina e melhorar a sensibilidade periférica a ela. Além das modificações pós-translacionais da ghrelina que resultam em peptídos com diferentes funções, o gene codificador da ghrelina também é responsável pela produção de outro peptídio denominado obestatina.

■ *Ghrelina desacilada e obestatina*

Como mencionado anteriormente, a ghrelina desacilada (*Des-Acyl Ghrelin* ou DAG) não se liga e é incapaz de ativar o GHS-R. Por esse motivo, ela tem sido considerada um produto de degradação fisiologicamente inativo da ghrelina. No entanto, estudos recentes têm chamado a atenção para efeitos independentes da DAG pelo receptor específico ainda não identificado, ou por outro receptor de ghrelina desconhecido. Há também evidências de que a DAG atua como um antagonista funcional da ghrelina. Camundongos transgênicos que não produzem DAG apresentam diminuição do peso corporal, da ingestão alimentar, da massa gordurosa, dos níveis de ácidos graxos livres e do esvaziamento gástrico, além de demonstrarem leve diminuição do crescimento linear. Em roedores, a DAG tem sido associada a efeitos na restauração da função das células progenitoras endoteliais, aumento da regeneração muscular e remodelação vascular. Tanto em modelos animais como humanos, uma deficiência relativa de DAG,

caracterizada por níveis séricos mais baixos de DAG ou por aumento na relação ghrelina/DAG, tem sido associada a obesidade, diabetes e síndrome metabólica. A administração intravenosa de DAG melhora a sensibilidade à insulina, inibe lipólise e exibe propriedades hipoglicemiantes em voluntários saudáveis e em obesos diabéticos. Finalmente, o tecido adiposo marrom é ativado pela DAG por mecanismos ainda desconhecidos.

Assim como a DAG, a obestatina também exibe atividades antidiabetogênicas, seus níveis séricos encontram-se diminuídos na síndrome metabólica e nenhum receptor específico ainda foi encontrado. O receptor da GLP-1 (*glucagon-like peptide*) e o receptor órfão GPR39 ligado à proteína G têm sido apontados como candidatos, mas dados mais conclusivos ainda são necessários para sustentar a participação deles nos efeitos da obestatina. No tecido adiposo, a obestatina estimula adipogênese, inibe lipólise e promove captação de glicose e ácidos graxos. Camundongos tratados com obestatina apresentam níveis mais elevados de adiponectina, redução dos níveis de leptina e menor liberação de citocinas pró-inflamatórias do tecido adiposo, músculo e fígado. Obestatina promove maior sobrevida celular em vários tecidos, incluindo células β pancreáticas e musculares esqueléticas e cardiomiócitos. Os efeitos centrais da obestatina são mais controversos. Alguns estudos sugerem a supressão da ingestão alimentar e a redução do peso corporal.

► Colecistocinina

Estudos realizados no início da década de 1970 revelaram que a colecistocinina (CCK), um peptídio produzido predominantemente no duodeno e jejuno, influenciava o apetite por meio de ações em receptores específicos no nervo vago, tronco cerebral ou diretamente em núcleos hipotalâmicos. A CCK é secretada pelas células enteroendócrinas em resposta à proteína e gordura, mas não à glicose, e seus níveis séricos se elevam 15 min após o início da refeição. No TGI, a liberação pós-prandial de CCK inibe o esvaziamento gástrico e estimula a contração da vesícula biliar e a secreção de enzimas pelo pâncreas. Alguns estudos sugerem que, pelo mecanismo de ação central, a CCK poderia estimular a atividade do tecido adiposo marrom. Há dois receptores para CCK, denominados CCK1 (ou CCKA) e CCK2 (ou CCKB). Seus efeitos na ingestão alimentar são mediados via CCK1, que é expresso no pâncreas, nos

afferentes e eferentes vagais, e no SNC. Além disso, ela também pode ser localmente produzida no cérebro, no qual exerce efeitos relacionados com recompensa, memória e saciedade, após se ligar com receptores CCK2.

As concentrações plasmáticas de CCK são baixas em jejum, e nessa situação, os neurônios aferentes vagais expressam o receptor canabinoide CB1, o receptor do hormônio concentrador da melanina MCH-1, e o próprio MCH, todos fatores relacionados com estímulo da ingestão alimentar. A liberação pós-prandial de CCK provoca rápida redução da expressão desses fatores orexígenos e concomitante estímulo de fatores anorexígenos, como os receptores Y2 e CART. Assim sendo, as variações nas concentrações séricas da CCK determinam a resposta dos neurônios aferentes vagais para estímulo ou inibição do apetite.

A administração periférica de CCK reduz o tamanho e a duração da refeição, tanto em roedores como em seres humanos. Doses mais altas causam náuseas e aversão à comida. Entretanto, o interesse pela CCK como alvo terapêutico para obesidade diminuiu progressivamente com a demonstração de que os animais compensam a redução na ingestão alimentar aumentando o número de refeições, e assim não ocorre qualquer mudança significativa em seu peso corporal. Em seres humanos, estudos com agonistas CCK1R demonstraram que eles são ineficazes em promover perda de peso ou modificar fatores de risco cardiovasculares e metabólicos.

► Peptídio YY

O peptídio YY (PYY) é estruturalmente relacionado com o polipeptídio pancreático (PP) e com NPY, todos da mesma família de proteínas. O PYY é produzido pelas células L por todo o intestino em concentrações teciduais que aumentam distalmente, com valores mais altos no íleo distal, cólon e reto. Além disso, está presente em neurônios localizados no núcleo reticular gigantocelular da medula rostral. Existem dois tipos de PYY: PYY1-36 e PYY3-36. O predominante, estocado nas células intestinais (juntamente com GLP-1), é o PYY1-36, que é liberado na circulação e clivado pela enzima dipeptidil peptidase (DPP-IV), originando a forma ativa PYY3-36 que tem 34 aminoácidos devido à retirada da parte N-terminal. No TGI, o PYY inibe o esvaziamento gástrico, a secreção e a motilidade intestinal.

A secreção de PYY é proporcional à quantidade calórica, à composição de

macronutrientes e à consistência dos alimentos de uma refeição, sendo que sua concentração sérica é baixa no jejum e se eleva rapidamente nas primeiras 2 h após a refeição, permanecendo elevada por até 6 h. Sua secreção é estimulada não só pelos nutrientes no lúmen intestinal, como também por reflexos neurais originados na parte superior do intestino. Em seres humanos, dietas ricas em carboidratos e pobres em gordura se associam com os mais elevados níveis de secreção de PYY, ao passo que, em roedores, a ingestão de proteínas é o maior estímulo para sua produção. Indivíduos com níveis circulantes pós-prandiais baixos de PYY exibem menor saciedade e os valores se relacionam negativamente com marcadores de adiposidade. Indivíduos obesos apresentam níveis basais mais baixos de PYY que não se alteram após as refeições. Em contraste, os níveis basais são elevados em pacientes com anorexia nervosa e, em outras condições associadas, a redução do apetite e a elevação nas concentrações séricas podem ser algumas das razões para redução da ingestão alimentar e perda de peso após cirurgia bariátrica.

O efeito anorexígeno do PYY ocorre por meio da sua ligação com receptores inibitórios pré-sinápticos Y2 presentes nos neurônios NPY/AgRP do núcleo ARC, que inibem a produção de NPY e possibilitam maior atividade dos neurônios POMC/CART. Entretanto, o PYY é capaz de atuar mesmo na ausência do sistema melanocortina, como observado em animais geneticamente modificados que não expressam POMC ou MC4R. O receptor Y2 no nervo vago e a perda do efeito anorexígeno do PYY após vagotomia demonstram que os aferentes vagais são essenciais para os efeitos anorécticos do PYY administrado perifericamente. Adicionalmente, a administração de PYY reduz os níveis de ghrelina, e este pode ser um mecanismo adicional para seu efeito anorexígeno. Por outro lado, o PYY também exerce efeitos diretamente no tecido adiposo, onde age estimulando angiogênese e adipogênese, e tem efeito semelhante ao GLP-1, inibindo a motilidade ileal. Vários estudos realizados nos últimos anos em modelos animais e humanos com infusão ou expressão suprafisiológica de PYY demonstram uma associação desse peptídio com elevação de termogênese, aumento de frequência cardíaca e favorecimento de oxidação de gordura. Os efeitos sobre o tecido adiposo marrom, entretanto, não estão completamente elucidados, mas parece que o PYY pode ativá-lo através de mecanismos de ação central.

Camundongos PYY^{-/-} são hiperfágicos e obesos, ao passo que animais

transgênicos com elevadas concentrações de PYY são resistentes à obesidade induzida por dieta. Em roedores, a administração periférica de doses fisiológicas de PYY induz a redução significativa na ingestão alimentar. Por outro lado, a administração central de PYY no interior dos ventrículos laterais aumenta o apetite em animais e, quando administrado cronicamente, resulta em obesidade. Acredita-se que esse efeito seja pela ligação do PYY a receptores Y1 e Y5 localizados no NPV, que, quando estimulados, estimulam também o apetite. A aplicação intravenosa de PYY reduz o apetite e a ingestão calórica tanto em voluntários de peso normal como em obesos, demonstrando que não há resistência à ação deste peptídio na obesidade. Há, entretanto, certas dúvidas se a redução da ingestão alimentar promovida pelo PYY não é, na verdade, secundária a alguns efeitos colaterais, como aversão a comida e náuseas. Análogos do PYY têm sido testados em ensaios clínicos como potenciais medicamentos para tratamento da obesidade.

GLP-1 (glucagon-like peptide 1)

O gene pro-glucagon é clivado em partes diferentes pela ação das enzimas convertase 1 e convertase 2, sendo que esse processo varia entre os diferentes tecidos. No pâncreas, o principal produto dessa clivagem é o glucagon, enquanto no intestino os principais produtos formados são GLP-1, GLP-2 e oxintomodulina (OXM). Juntamente com PYY o GLP-1 é secretado pelas células L intestinais e liberado na circulação em resposta ao contato dos macronutrientes com a mucosa intestinal e aos reflexos neurais originados na parte superior do intestino. Ele age fisiologicamente como uma “incretina”, interferindo no esvaziamento gástrico e na motilidade intestinal, promovendo aumento da secreção pancreática de insulina, inibindo a secreção de glucagon, e influenciando a homeostase de glicose.

O GLP-1 é um peptídio de 30 aminoácidos que tem meia-vida curta, pois é rapidamente degradado pela enzima DPP-IV. Seus níveis na circulação se elevam após as refeições e reduzem no jejum. Indivíduos obesos e diabéticos têm níveis séricos mais baixos e menores elevações pós-prandiais de GLP-1, que melhoram com perda de peso. Receptores de GLP-1 estão em núcleos hipotalâmicos e áreas do tronco cerebral envolvidas no controle do balanço energético. Entretanto, ligação do GLP-1 em neurônios POMC do núcleo ARC não tem sido demonstrada, o que sugere que seu

efeitos anorécticos são mediados principalmente por aferentes vagais que se projetam no núcleo do trato solitário (NTS), e desse para neurônios do núcleo ARC.

A injeção central de GLP-1 em roedores produz anorexia, induz saciedade e aumenta o gasto energético, levando à redução do peso quando administrado cronicamente. Por outro lado, a injeção sistêmica de GLP-1 promove melhora da resistência insulínica hepática e periférica em animais submetidos à dieta rica em gordura via mecanismos de ação central. Em pessoas magras e obesas, a infusão periférica de GLP-1 causa uma redução dose-dependente na ingestão calórica, além de reduzir a taxa de esvaziamento gástrico. Similarmente, o uso da exenatida – um agonista do receptor do GLP-1 atualmente empregado no tratamento de diabetes – pode promover modesta, mas progressiva, perda de peso, e reduzir tanto as glicemias de jejum como as pós-prandiais em pacientes diabéticos. Os inibidores da DPP-IV, também liberados para o tratamento de diabetes, são igualmente úteis para aumentar os níveis pós-prandiais de GLP-1 e insulina, mas são neutros em relação a mudanças no peso corporal.

► Oxintomodulina

A OXM é um peptídio de 37 aminoácidos que se origina da clivagem do gene pró-glucagon e é liberada das células L intestinais na circulação em quantidades proporcionais ao conteúdo calórico das refeições. Originalmente caracterizada como inibidora da secreção ácida gástrica, ela também inibe a secreção pancreática e a motilidade gastrintestinal. A OXM exerce seus efeitos sobre o gasto energético ao se ligar ao receptor de glucagon, ao passo que a maioria de seus efeitos sobre o apetite ocorre após ligação ao receptor do GLP-1. Embora a afinidade da ligação da OXM ao receptor seja menor do que a observada com o GLP-1, os dois peptídios são igualmente eficazes em provocar anorexia. Assim, as diferenças nos efeitos biológicos da OXM e do GLP-1 podem ser decorrentes de variações na penetração tecidual, degradação ou nas vias de sinalização. Entretanto, a existência de um receptor específico para OXM não pode ser totalmente descartada. Similar à GLP-1, a OXM tem meia-vida curta por ser rapidamente inativada na circulação pela ação da DPP-IV.

A OXM também age como incretina e tem efeito protetor sobre as células β pancreáticas em modelos experimentais de diabetes. Ela reduz a ingestão de alimentos

quando administrada centralmente a roedores e perifericamente em roedores e seres humanos, diminuindo o peso corporal e a adiposidade que se dá cronicamente. Uma das possíveis explicações para esse efeito é a supressão dos níveis de ghrelina, que chega a cair 44% em seres humanos que receberam infusão periférica de OXM. Uma observação particularmente importante é que a perda de peso observada é maior do que seria esperada unicamente pela redução na ingestão alimentar, indicando que a OXM promove aumento do gasto energético. De fato, um estudo mostrou que a administração de OXM por 4 dias em voluntários humanos provocou um aumento de 10% no gasto energético total. Resultados preliminares em estudos de curta duração sugerem que a OXM pode ser o primeiro tratamento para obesidade humana a combinar supressão do apetite sem taquifilia com aumento do gasto energético. Entretanto, nestes estudos, a OXM tem sido administrada em três injeções subcutâneas diárias, e, consequentemente, a eficácia de seu uso terapêutico dependerá do desenvolvimento de análogos de longa ação resistentes à ação da DPP-IV.

► Apolipoproteína A-IV

A apolipoproteína A-IV (apo A-IV) é produzida pela mucosa intestinal a partir da digestão dos lipídios ingeridos. A administração periférica ou central de apo A-IV reduz a ingestão alimentar e o peso de ratos, possivelmente por meio de uma atividade sinérgica com a CCK. A ação da apo A-IV em seres humanos é desconhecida e merece ser mais bem elucidada.

► Flora intestinal

O intestino humano abriga mais de 100 trilhões de bactérias e arqueias, que formam uma complexa e diversificada flora. Estima-se que essa flora seja formada por aproximadamente 1.100 espécies mais prevalentes, com um número médio estimado de 160 a 500 espécies bacterianas por indivíduo. Cada ser humano tem sua própria flora intestinal, que é definida antes dos 2 anos de idade e permanece estável ao longo da vida em condições saudáveis. Técnicas de metagenômica recentemente desenvolvidas estimam que o conteúdo de genes da flora intestinal é 150 vezes maior do que o do genoma humano, sendo que a maioria destes genes não tem função conhecida. A flora dos mamíferos é predominantemente constituída por *Bacteroidetes* e proteobacteria

gram-negativos e por actinobactérias e firmicutes gram-positivos. Aparentemente, o hospedeiro humano fornece um ambiente rico em nutrientes para sua flora, que, por sua vez, exerce efeitos metabólicos e colabora com funções estruturais e de proteção ao seu hospedeiro, incluindo fermentação colônica, digestão de polissacarídios vegetais, defesa imunológica tanto local como sistêmica e regeneração do epitélio intestinal.

Alterações importantes na composição e na função da flora intestinal têm sido demonstradas na obesidade. Tanto animais como seres humanos obesos podem apresentar número reduzido de *Bacteroidetes* e um aumento proporcional de Firmicutes. No entanto, esses achados precisam ser confirmados e mais bem compreendidos, uma vez que alguns pesquisadores afirmam que essas diferenças são menos importantes do que aspectos funcionais da flora avaliados através da metagenômica. Há vários fatores de confusão entre os estudos, incluindo tipo de dieta, idade, uso prévio de antibióticos e perfil genético. Por exemplo, dietas ricas em gordura podem afetar a integridade do epitélio intestinal, resultando no aumento da permeabilidade para pequenos compostos e endotoxinas, que levariam à inflamação sistêmica. Assim, o mais provável é que interações múltiplas entre fatores dietéticos, flora intestinal, sistema imune inato e hospedeiro atuem em conjunto e promovam disfunção da barreira intestinal. Além disso, a flora poderia modular a composição corporal, pelo aumento da extração de energia dos alimentos e pela regulação do armazenamento de gordura. As alterações na flora podem potencialmente afetar os eixos de comunicação TGI-cérebro discutidos previamente, afetando a diferenciação das células L intestinais, as vias de sinalização dos nutrientes, a secreção de hormônios do TGI, as funções cerebrais relacionadas com o balanço energético e com o comportamento do hospedeiro; todos esses fatores com potencial para promover aumento da ingestão calórica, ganho de peso e alterações metabólicas.

Fígado

O fígado é a mais importante fábrica metabólica do nosso organismo, e todos os nutrientes absorvidos, com exceção dos ácidos graxos de cadeia longa, são coletados na veia porta e passam por ele antes de chegarem à circulação. As paredes da veia porta são inervadas com fibras aferentes vagais que agem como sensores de glicose e são sensíveis à GLP-1, atuando na supressão da ingestão de alimentos induzida por

dietas ricas em proteínas e na saciedade promovida pela glicose na insulina.

Pâncreas

As células β pancreáticas são sensores de glicose, pela insulina e amilina, enviam sinais ao SNC sobre a disponibilidade de glicose e participam dos mecanismos de controle do apetite e do esvaziamento gástrico. Junto com a leptina produzida pelo tecido adiposo, a insulina atua como “sinal de adiposidade”, informando o comando central sobre os estoques corporais de energia.

► Insulina

A insulina é secretada pelo pâncreas em resposta à alimentação e aos nutrientes circulantes. Os seus níveis séricos são diretamente proporcionais à quantidade de gordura corporal e são influenciados pela sensibilidade periférica ao hormônio, especialmente aquela determinada pela gordura visceral. A insulina atravessa a barreira hematencefálica para se ligar aos receptores de insulina (IR) presentes em altas concentrações nos neurônios POMC/CART e NPY/AgRP do núcleo ARC. Várias evidências atestam que a ação central da insulina promove anorexia, aumento do gasto energético e redução do peso corporal. Em animais, menor expressão ou deleção neuronal do IR resulta em hiperfagia, obesidade e dislipidemia, com níveis periféricos elevados de insulina. Em seres humanos, esta ação da insulina resulta no potencial para o desenvolvimento de análogos de insulina com maior e mais rápida sinalização hipotalâmica do que periférica, evitando o ganho de peso comumente observado no tratamento de pacientes diabéticos. O IR é composto de uma subunidade a extracelular que se liga à insulina e de uma subunidade β intracelular que carrega o sinal e tem atividade tirosinoquinase intrínseca. Existem vários substratos do receptor (IRS), e IRS-1 e IRS-2 são identificados em células neuronais, com grande expressão do mRNA do IRS-2 no núcleo ARC. Animais geneticamente modificados que não produzem IRS-1 neuronal têm ingestão alimentar aumentada, maior adiposidade e infertilidade, sugerindo que os efeitos centrais da insulina sejam mediados por este substrato. Ob/rb e IR compartilham vias de sinalização intracelular por meio do IRS e do PTP1B. Inibição deste último parece aumentar a sensibilidade à insulina e à leptina, já que animais geneticamente modificados que não expressam PTP1B são magros, sensíveis à insulina.

e resistentes à obesidade induzida por dieta.

► Polipeptídio pancreático

O PP é produzido nas células PP das ilhotas de Langerhans e em menores quantidades no cólon e no reto. É um peptídio de 36 aminoácidos que é liberado na circulação em quantidades proporcionais ao conteúdo calórico das refeições. Seus níveis sanguíneos são mais baixos nas primeiras horas da manhã e mais altos à noite, com elevações pós-prandiais que duram até 6 h. No TGI, o PP é capaz de inibir a secreção pancreática e biliar e reduzir a motilidade intestinal.

O PP induz anorexia por meio de sinais enviados pelo tronco cerebral ou modulando diretamente neuropeptídios hipotalâmicos, possivelmente atuando em receptores Y4 e Y5 na área postrema do núcleo ARC. Animais que não expressam o receptor Y4 apresentam níveis séricos elevados de PP e aumento da ingestão alimentar, ao passo que animais geneticamente modificados para produzir PP em excesso apresentam reduzida ingestão alimentar e menor ganho de peso. Animais vagotomizados não exibem os efeitos inibitórios do PP sobre o apetite. Assim como observado com outros peptídios gastrintestinais, o PP pode também agir reduzindo a expressão da ghrelina. Este último mecanismo poderia ser uma explicação para a redução de 12% da ingestão calórica observada em portadores da síndrome de Prader-Willi após infusão de PP, uma vez que esses indivíduos não apresentam mudança nos níveis de PP após refeição. Em outros modelos humanos, a infusão intravenosa de PP levou à redução de 21,8% da ingestão calórica sem afetar o esvaziamento gástrico. Em pacientes com anorexia nervosa e com doença maligna avançada, os níveis basais de PP são elevados. Similar ao observado com o PYY, somente a administração periférica de PP promove redução do apetite em roedores e em seres humanos, enquanto a administração central provoca efeito contrário. Animais obesos parecem ser menos sensíveis aos efeitos do PP que aqueles de peso normal.

► Enterostatina e amilina

O pâncreas exócrino também é responsável pela produção da enterostatina, um peptídio produzido em resposta à ingestão de gorduras para facilitar sua digestão. Os efeitos da

enterostatina parecem ser dependentes de receptores CCK1. Embora a administração de enterostatina em animais reduza a ingestão de gorduras, nenhum efeito significativo tem sido observado em seres humanos. Adicionalmente, estudos animais têm sugerido que a enterostatina pode induzir a atividade do tecido adiposo marrom por ações centralmente mediadas.

A amilina, um peptídio cossecretado com a insulina pelas células β pancreáticas em uma proporção de 100:1, inibe o esvaziamento gástrico, a secreção ácida gástrica e de glucagon, além de reduzir a ingestão alimentar e o tamanho das refeições em animais. Sua ação se faz por meio de receptores localizados na área postrema e em vias ascendentes para o hipotálamo e as estruturas do sistema límbico. Suas ações centrais promovem um estímulo agudo de ativação do tecido adiposo marrom mediado pelo RAMP1 (*receptor activity-modifying protein 1*). O análogo sintético da amilina, pramlintida, pode causar uma modesta e progressiva redução de peso em pacientes diabéticos, e, em obesos, seu uso terapêutico tem sido testado isoladamente ou em combinação com leptina recombinante. A pramlintida reduz significativamente a hemoglobina glicada em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2. O fundamento para esse tratamento combinado advém de estudos em ratos obesos, nos quais o pré-tratamento com amilina foi capaz de restaurar parcialmente a sinalização hipotalâmica de leptina em alguns núcleos hipotalâmicos.

Tecido adiposo

A teoria lipostática estabelecida por Gordon Kennedy em 1953 postulava que fatores produzidos pelo tecido adiposo controlariam a ingestão alimentar por meio de ações no hipotálamo. Em 1959, Hervey *et al.* desenvolveram experimentos de parabiose nos quais a circulação sanguínea de um rato com lesão no hipotálamo foi cirurgicamente acoplada à circulação de um rato normal. O rato com lesão hipotalâmica passou a comer em excesso e ficou obeso, ao passo que o rato normal perdeu peso. No final da década de 1960, estudo similares de parabiose foram realizados por Coleman em camundongos normais, ob/ob e db/db, onde se confirmou que há um “fator circulante” que não era produzido pelo camundongo ob/ob e ao qual o camundongo db/db era resistente, que desempenharia papel fundamental na homeostase energética e nos mecanismos de controle do peso corporal. Quase 3 décadas mais tarde, no ano de 1994,

esse “fator circulante” acabou sendo identificado e recebeu o nome de leptina.

Desde a descoberta da leptina, vários outros fatores chamados “adipocinas” (devido à sua semelhança com as citocinas do sistema imunológico e inflamatório) foram identificados, confirmado o papel importante desempenhado pelo tecido adiposo como um órgão endócrino. Das adipocinas atualmente conhecidas e melhor caracterizadas, a leptina, a adiponectina, a resistina, o TNF- α e a IL-6 têm ação sobre a ingestão alimentar e o gasto energético (Tabela 9.2). As demais adipocinas, tais como adipsina, visfatina e vaspinha, têm ação mais pronunciada sobre o metabolismo lipídico e a resistência insulínica.

► Leptina

A leptina é um hormônio peptídico produzido pelo gene *ob* no tecido adiposo que ocupa papel central na homeostase energética. Ela é secretada em maiores quantidades nas fases pós-prandiais e em menores quantidades em períodos de jejum, e sua secreção é influenciada por fatores metabólicos e hormonais. Desta maneira, a leptinemia é maior em mulheres, parcialmente devido à maior quantidade de tecido adiposo, mas também devido ao estímulo pelos estrogênios e a menor inibição pelos androgênios. A produção de leptina é maior na gordura subcutânea do que na visceral e seus níveis sanguíneos correlacionam-se diretamente com a massa de gordura corporal. Todavia, seus níveis caem mais rapidamente com a privação de alimentos do que com reduções na quantidade de gordura, e, por esta razão, especula-se que o papel fisiológico da leptina seja primordialmente na proteção contra desnutrição e não na prevenção de ganho de peso.

Tabela 9.2 Adipocinas com efeitos sobre a ingestão alimentar.

Adipocina	Fonte	Função
Leptina	Diversa, principalmente tecido adiposo	fome saciédeade gasto energético insulina insulinorresistência lipogênese lipólise
Adiponectina	Tecido adiposo	Efeito incerto sobre a ingestão alimentar ↓ insulinorresistência

		↑ lipólise
Resistina	Macrófagos	?
TNF- α	Tecido adiposo e células imunes	↑ fome ↑ saciedade ↓ insulinorresistência
Interleucina-6 (IL-6)	Tecido adiposo, células imunes e músculo	↑ fome ↑ saciedade ↑ gasto energético ↓ insulinorresistência

A leptina circulante é transportada até o cérebro, onde atravessa a barreira hematencefálica por um mecanismo saturável, ligando-se ao seu receptor (ob/r) no núcleo ARC do hipotálamo. Codificado pelo gene db, o ob/r é um receptor transmembrana pertencente à família das citocinas e se apresenta em vários subtipos, e somente a isoforma ob/rb contém um domínio intracelular longo e completo, que é imprescindível para ação biológica da leptina. O ob/rb tem grande expressão em núcleos hipotalâmicos – particularmente núcleo ARC, ventromedial, dorsomedial e hipotálamo lateral – e também em tecidos periféricos, incluindo pulmões, rins, fígado, pâncreas, adrenais, ovários, células-tronco hematopoéticas e músculo esquelético, onde a leptina desempenha outras funções biológicas. O ob/rb também se encontra no NTS indicando que a leptina exerce seus efeitos pelo menos em parte por ações no tronco cerebral. A ligação da leptina ao ob/rb promove dimerização do receptor e ativação do sistema JAK/STATs, resultando na fosforilação de proteínas citoplasmáticas e transmissão do sinal para o núcleo com modulação da transcrição gênica. Simultaneamente, a ativação das proteínas JAK/STATs leva à expressão de proteínas inibidoras da sinalização, como a SOCS-3 (*suppressor of cytokine signaling-3*) e a PTP1B (*protein tyrosine phosphatase-1B*), que modulam a resposta biológica da leptina. Os efeitos biológicos finais da ação hipotalâmica da leptina são a redução da ingestão alimentar, o aumento do gasto energético e a perda de peso, que resultam do estímulo para produção dos peptídos anorexígenos POMC/CART e da inibição dos peptídos orexígenos NPY/AgRP.

Defeitos genéticos do gene ob com deficiência congênita de leptina resultam em quadro de obesidade de início precoce associado à hiperfagia, redução do gasto energético, deficiências imunológicas e anormalidades endócrinas associadas, tais como hipogonadismo hipogonadotrópico, hipercolesterolemia e hiperinsulinemia. A administração de leptina recombinante é capaz de reverter este fenótipo tanto em

animais como em seres humanos. Similarmente ao observado com o gene ob, a mutação no gene db pode causar obesidade monogênica tanto em roedores como em seres humanos, mas, nesses casos, sem resposta à terapia com leptina. Já na anorexia nervosa, os níveis séricos de leptina são muito baixos e se elevam progressivamente com a retomada da ingestão normal de alimentos e com a recuperação do peso corporal. De modo oposto, a obesidade se associa com níveis séricos elevados de leptina e transporte menos eficiente pela barreira hematencefálica, caracterizando um estado de resistência central aos efeitos da leptina. Esta resistência pode ser secundária à obesidade ou vice-versa, sendo que fatores genéticos, idade, dieta rica em gordura, sedentarismo e estresse podem contribuir para o aparecimento de distúrbios no transporte central da leptina ou levar a anormalidades na sua sinalização. A expressão intracelular aumentada da SOCS-3 é um dos mecanismos potencialmente participantes pois animais geneticamente modificados que não produzem SOCS-3 neuronal são resistentes à obesidade induzida por dieta, e, em seres humanos obesos, sua atividade encontra-se aumentada. Outros fatores que contribuem para o aumento da resistência à leptina são PTP1B, proteínas séricas que interagem com a leptina (*serum leptin-interacting proteins*, tais como a proteína C reativa), e P-STAT.

Quando indivíduos obesos são submetidos à perda de peso induzida por dieta, acontece uma piora no transporte de leptina pela barreira hematencefálica e consequente agravamento da resistência à leptina, justificando a dificuldade em se manter o balanço energético negativo durante emagrecimento. Estudos em ratos e em seres humanos demonstram que medicações catecolaminérgicas podem facilitar a passagem da leptina pela barreira hematencefálica, melhorando a sensibilidade hipotalâmica e explicando parte do seu efeito anorexígeno. Por outro lado, as medicações serotoninérgicas promovem anorexia ao se ligarem a receptores serotoninérgicos 5-HT2C expressos em neurônios POMC, ativando as mesmas via anorexígenas que são críticas para os efeitos biológicos da leptina. Há evidências que a ativação concomitante de receptores serotoninérgicos 5-HT1B, presentes nos neurônios NPY/AgRP, poderia produzir efeitos catabólicos ainda maiores e ser um alvo para o desenvolvimento de novas medicações. Além da resistência à leptina, a menor produção desta pelo tecido adiposo, observada em indivíduos heterozigotos para mutação no gene ob, associa-se com prevalência aumentada de sobrepeso e obesidade nesta população, sugerindo que deficiência parcial ou relativa de leptina possa ser

também um mecanismo etiológico na obesidade humana.

Além de inibir a fome e aumentar a saciedade por meio da ativação de neurônios hipotalâmicos, a leptina desempenha papel importante na regulação periférica da lipogênese e no acúmulo de lipídios em tecidos extra-adiposos. Ela estimula a lipólise e inibe o acúmulo de triglicerídos (TG) no figado e músculos pela ativação da AMPK (*AMP-activated protein*), inibindo a acetil-coenzima A carboxilase (ACC), reduzindo a malonil-CoA, aumentando a atividade da carnitina palmitil transferase 1 (CPT-1) e estimulando a oxidação de ácidos graxos. Além disso, a leptina tem papel na homeostase da glucose, por meio da inibição da secreção de insulina pelas células β (contribuindo ainda mais para a inibição da lipogênese) e do aumento da sensibilidade insulínica.

► Adiponectina e resistina

A adiponectina é um fator secretado exclusivamente pelos adipócitos, cujos efeitos no balanço energético têm sido conflitantes entre os estudos. Alguns mostram que ela não altera, outros que ela aumenta e outros, ainda, que ela diminui a ingestão alimentar. Da mesma maneira, alguns estudos mostram que a adiponectina pode aumentar e outros, ainda, que ela pode diminuir o gasto energético. Tais resultados divergentes podem ser atribuídos ao local de ação e ao tipo de receptor ativado. Em ratos, a injeção central de adiponectina aumenta o gasto energético com redução da massa gordurosa e do peso corporal, sem alterar a quantidade de ração ingerida. A administração periférica resulta em menor ganho de peso e melhora da sensibilidade insulínica e da dislipidemia. Já a deleção do receptor AdipoR1 causa obesidade, com gasto energético reduzido, enquanto a deleção do AdipoR2 leva a gasto energético aumentado e perda de peso. Em contraste, a ativação do AdipoR1 no ARC leva ao aumento da fome e à queda do gasto energético. A deficiência de adiponectina leva à resistência insulínica, intolerância à glucose, dislipidemia, predisposição à lesão vascular e aterosclerose. A adiponectina reverte essas anormalidades por meio do estímulo da oxidação dos ácidos graxos, da supressão da gluconeogênese e da inibição da inflamação. Em seres humanos, seus níveis plasmáticos são inversamente relacionados com adiposidade e resistência insulínica, e aumentam após emagrecimento induzido por dieta ou cirurgia bariátrica. Assim, o papel da adiponectina parece se relacionar mais com o aumento do gasto

energético e com a proteção contra a resistência insulínica e a atherosclerose, com pouco efeito sobre a ingestão alimentar.

De modo contrário, a resistina é um peptídio produzido nos adipócitos de roedores, que, de maneira parácrina, aumenta a resistência insulínica. Seus níveis plasmáticos estão aumentados na obesidade, e embora possa ser um elo entre obesidade e diabetes, sua relevância fisiopatológica ainda não está esclarecida. O papel da resistina em seres humanos é questionado uma vez que ela está expressa em macrófagos, mas não em adipócitos humanos.

► Interleucina-6

A IL-6 é secretada pelo tecido adiposo, podendo exercer atividades parácrinas e endócrinas. A administração intracerebral de IL-6 resulta em aumento do gasto energético, e suas concentrações no liquor se correlacionam negativamente com a massa gordurosa. Esses dados, em conjunto com a observação que a ausência de IL-6 se associa com obesidade na vida adulta em animais geneticamente modificados, sugerem um potencial papel protetor da IL-6 contra o desenvolvimento de obesidade. Entretanto, muitos dados não são consistentes entre os diferentes grupos de pesquisa e a real participação da IL-6 no controle energético requer estudos adicionais.

Sistema endocanabinoide

O conjunto formado pelos dois principais endocanabinoides – anandamida e 2-araquidonoil glicerol (2-AG) –, seus receptores CB1 e CB2 e as enzimas que atuam na biossíntese e degradação constitui o sistema endocanabinoide, presente no cérebro e em vários outros tecidos. Os endocanabinoides são sintetizados a partir do ácido araquidônico e rapidamente hidrolisados para compostos inativos por ação de enzimas catalisadoras específicas. Tanto a anandamida como o 2-AG modulam atividade neuronal por meio do processo de supressão retrógrada de liberação de neurotransmissores. Neste processo, a ação de neurotransmissores em neurônios pós-sinápticos estimula a produção rápida, transitória e sob demanda de endocanabinoides a partir de precursores fosfolipídicos presentes na membrana celular. A anandamida e o 2-AG são liberados e percorrem a sinapse de modo retrógrado, interagindo com os

receptores CB1 nos axônios pré-sinápticos e provocando uma variedade de eventos intracelulares que modulam a atividade destes neurônios. O resultado final da ação dos endocanabinoides depende de a sinapse ser excitatória ou inibitória, resultando em repressão ou liberação da transmissão neuronal.

O receptor canabinoide CB1 é o que está implicado com as funções anabólicas dos endocanabinoides, com ampla e abundante distribuição no cérebro, incluindo áreas vitais na homeostase energética como hipotálamo, tronco cerebral e região mesolímbica, e nos tecidos periféricos que participam do controle energético: TGI, tecido adiposo, fígado, músculo, tireoide e pâncreas. A ação dos endocanabinoides nos receptores CB1 resulta em maior apetite, ganho de peso, lipogênese e menor sensibilidade insulínica. No hipotálamo, os endocanabinoides aumentam a produção de neurotransmissores orexígenos, ao mesmo tempo em que reduzem os neurotransmissores anorexígenos. No centro de recompensa da região mesolímbica, eles promovem motivação para procura e consumo de comida e aumentam a palatabilidade dos alimentos, e, no tronco cerebral, bloqueiam os sinais de náuseas e saciedade transmitidos pelo nervo vago. Perifericamente, facilitam a absorção de nutrientes no TGI, estimulam a lipogênese e comprometem a captação de glicose no músculo. Consonante com estas ações, camundongos geneticamente modificados que não têm CB1 são hipofágicos, magros, sensíveis à insulina e resistentes à obesidade induzida por dieta.

Os níveis de anandamida e 2-AG e a expressão de CB1 no hipotálamo são influenciados pela leptina, ghrelina e glicocorticoides, ao passo que na região mesolímbica e no tronco cerebral, os níveis são regulados pela dopamina e pela CCK, respectivamente. Assim como ocorre com outros sinais orexígenos, a ação da leptina diminui os níveis de endocanabinoides, bloqueando a síntese de 2-AG e aumentando a degradação da anandamida. Contrariamente, níveis circulantes aumentados de ghrelina em situações de privação alimentar se associam com maior atividade endocanabinoide cerebral, sugerindo que parte do efeito orexígeno da ghrelina ocorra por ativação do sistema endocanabinoide. Uma hipótese tentadora sugere que a obesidade humana seja provocada por um sistema endocanabinoide hiperativo. A ativação transitória desse sistema, que ocorre após jejum e/ou exposição a alimentos palatáveis, induz maior apetite, menor saciedade, maior lipogênese e menor gasto energético. Dessa maneira, uma hiperatividade sustentada poderia levar à hiperfagia com progressivo e excessivo

acúmulo de gordura e subsequente desenvolvimento de obesidade e síndrome metabólica (SM). Esta excessiva atividade endocanabinoide, por sua vez, poderia ser causada por dietas ricas em gordura que ofereceriam maior substrato para síntese de anandamida e 2-AG, e seria perpetuada com o surgimento de resistência à leptina que comumente ocorre na obesidade.

O bloqueio do sistema endocanabinoide por meio de antagonistas do CB1 surgiu como uma promissora terapia da obesidade e das comorbidades associadas. Antagonistas CB1 são capazes de reduzir o apetite e peso corporal de animais geneticamente obesos, como camundongos ob/ob, db/db e ratos Zucker, e naqueles com obesidade induzida por dieta. Em adição à redução ponderal, outros benefícios foram descritos, incluindo melhora na sensibilidade insulínica, aumento da adiponectina, perfil lipídico e esteatose hepática. Em seres humanos, os benefícios do bloqueio do sistema endocanabinoide foram testados com o uso do rimonabanto em quatro protocolos clínicos denominados RIO (*Rimonabant in Obesity*), com duração de até 2 anos, que abrangeram mais de 6.600 participantes com sobrepeso e obesidade, associados ou não com diabetes e dislipidemia.

Resumidamente, estes estudos demonstraram que 20 mg de rimonabanto promovem reduções significativas de peso corporal e medida de circunferência abdominal, com perda média de 7,4 kg após 2 anos e com um terço dos participantes apresentando redução de 10% ou mais no peso corporal. Foram observadas melhorias metabólicas significativas com elevação do HDL-colesterol, redução dos triglicerídos, aumento da adiponectina, redução de proteína C reativa, melhora no índice HOMA-IR de sensibilidade insulínica, redução da hemoglobina glicosilada em diabéticos e redução de 57% dos pacientes com SM. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram náuseas, depressão e ansiedade. Entretanto, os pacientes com história de transtornos de humor clinicamente significantes, e que são comuns em pessoas obesas, foram excluídos destes estudos. Com o subsequente monitoramento do uso clínico do fármaco após aprovação em alguns países, os riscos associados à depressão e ansiedade sobrepujaram os potenciais benefícios do combate à obesidade, e a comercialização do rimonabanto foi suspensa. Todavia, o sistema endocanabinoide permanece com um foco atrativo para o tratamento da obesidade e SM, e novas abordagens estão em andamento para o desenvolvimento de análogos desprovidos de

efeitos psiquiátricos indesejáveis.

Sistema hipotalâmico | Sensor de ácidos graxos

A adiposidade é sinalizada não só pelas adipocinas, mas também diretamente pelos ácidos graxos circulantes, os quais são metabolizados em áreas específicas hipotalâmicas, determinando alterações na ingestão alimentar. Ácidos graxos de cadeia longa (*long-chain fatty acids*, LCFA) não ligados à albumina atravessam livremente a barreira hematencefálica. Além disso, o próprio SNC é fonte de LCFA por meio do metabolismo lipídico. Nas células hipotalâmicas, os LCFAs são esterificados a LCFA-CoA. Níveis elevados de LCFA-CoA indicam abundância de lipídios, ativando sinais anorexigênicos e inibindo os orexigênicos, além de bloquear a produção hepática de glicose. Dando suporte a esta hipótese, foi comprovado que a infusão intravenosa ou intraventricular de lipídios inibe a ingestão alimentar em primatas, com inibição da expressão de NPY e AgRP, independentemente das alterações dos níveis de insulina ou leptina, e sem contato do nutriente com o TGI. A LCFA-CoA no SNC leva a uma cadeia complexa de alterações da expressão de enzimas envolvidas no metabolismo de lipídios e glucose, tais como AMPK, malonil-CoA e ACC. Curiosamente, estudos recentes demonstraram que a ação anorética da leptina requer inibição da AMPK hipotalâmica; este achado, correlacionado com os efeitos centrais dos ácidos graxos, evidencia o papel do sistema central sensor de ácidos graxos como integrador de múltiplos sinais homeostáticos periféricos.

Considerações finais

Inúmeros fatores produzidos nos tecidos periféricos estão envolvidos na regulação do balanço energético, principalmente aqueles provenientes do tecido adiposo, pâncreas e TGI. O SNC integra os vários sinais vindos da periferia com outros provenientes dos órgãos dos sentidos e do próprio córtex cerebral, e organiza respostas neuro-hormonais que visam manter um balanço adequado entre o consumo e o gasto de energia. O funcionamento inadequado de um ou mais componentes desta engrenagem complexa pode resultar em desequilíbrio energético, que é a base fisiopatológica da obesidade e de outros tantos distúrbios nutricionais. A esperança de todos é que os avanços importantes que a ciência tem apresentado nesta área, particularmente nas últimas duas

décadas, propiciem o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas realmente eficazes e seguras contra a obesidade e outros distúrbios nutricionais e metabólicos.

Bibliografia recomendada

- Ahima RS, Lazar MA. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Mol Endocrinol*. 2008; 22:1023-31.
- Bluher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89:991S-997S.
- Boguszewski CL, Paz-Filho G, Velloso LA. Neuroendocrine body weight regulation integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. *Endokrynol Pol*. 2010; 61:194-206.
- Boguszewski CL, van der Lely AJ. The role of the gastrointestinal tract in the control of energy balance. *Transl Gastrointest Cancer*. 2015;c4(1):3-13.
- Chandrashekhar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*. 2006; 444:288-94.
- Coppari R, Ramadori G, Elmquist JK. The role of transcriptional regulators in central control of appetite and body weight. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009; 5:160-6.
- Cummings DE, Overduin J. Gastrintestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007; 117:13-23.
- Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol Metab*. 2013; 24:85-91.
- Duca F, Gérard P, Covasa M, Lepage P. Metabolic interplay between gut bacteria and their host. *Front Horm Res*. 2014; 42:73-82.
- Folgueira C, Seoane LM, Casanueva FF. The brain-stomach connection. *Front Horm Res*. 2014; 42:83-92.
- Guyenet SJ, Schwartz MW. Clinical review: Regulation of food intake, energy balance and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:745-55.
- Henry BA, Clarke IJ. Adipose tissue hormones and the regulation of food intake. *Neuroendocrinol*. 2008;20:842-9.
- Kojima M, Kangawa K. Drug insight: The functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006; 2:80-8.
- Korner J, Woods SC, Woodworth KA. Regulation of energy homeostasis and health consequences in obesity. *Am J Med*. 2009; 122(4 Suppl 1):S12-8.
- Lee HK, Choi EB, Pak CS. The current status and future perspectives of studies on cannabinoid receptor 1 antagonists as antiobesity agents. *Curr Top Med Chem*. 2009;

9:482-503.

- Lenard NR, Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16 (Suppl 3):S11-22.
- Maffei A, Haley M, Fontanini A. Neural processing of gustatory information in insular circuits. *Curr Opin Neurobiol*. 2012; 22:709-16.
- Menzies JR, Skibicka KP, Leng G, Dickson SL. Ghrelin, reward and motivation. *Endocr Dev*. 2013; 25:101-11.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006; 443:289-95.
- Murphy KG, Dhillo WS, Bloom SR. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev*. 2006; 27:719-27.
- Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*. 2006; 27:73-100.
- Qin J, Li R, Raes *et al*. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464:59-65.
- Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11 Suppl 1):S64-73.
- Senin LL, Al-Massadi O, Folgueira C *et al*. The gastric CB1 receptor modulates ghrelin production through the mTOR pathway to regulate food intake. *PLoS One*. 2013; 8:e80339.
- Sharma MD, Garber AJ, Farmer JA. Role of insulin signaling in maintaining energy homeostasis. *Endocr Pract*. 2008; 14:373-80.
- Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*. 2011; 121:2126-32.
- Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*. 2006; 27:762-78.
- Van den Beukel JC, Grefhorst A. Interactions between the gut, the brain and brown adipose tissue function. *Front Horm Res*. 2014; 42: 107-22.
- Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11 Suppl 1):S37-50.

Determinantes Endócrinos da Obesidade

Amélio F. Godoy-Matos, Rodrigo O. Moreira e Mariana Farage

Introdução

Existem diversas causas para a obesidade. Como amplamente apresentado neste livro, os principais fatores que desencadeiam o excesso de peso envolvem o aumento da ingestão alimentar e o sedentarismo. De maneira menos expressiva, as causas genéticas vêm ganhando cada vez mais espaço e evidências crescentes sugerem que polimorfismos genéticos podem ser encontrados em um número cada vez maior de pacientes com obesidade mórbida. Além dessas causas, diversas doenças endócrinas também podem levar ao ganho de peso. O hipotireoidismo, a deficiência de hormônio de crescimento, o hipercortisolismo e as lesões hipotalâmicas induzem aumento significativo de peso por diferentes e intrincados mecanismos. O objetivo deste capítulo será apresentar, de maneira geral, os mecanismos envolvidos no ganho de peso nas principais doenças endócrinas. Além disso, vamos expor também dados sobre o sistema endocanabinoide (SEC). Embora este sistema tenha sido um pouco esquecido nos últimos anos, ainda tem importante papel na gênese da obesidade e poderá vir a ser um alvo terapêutico nos próximos anos.

Hipercortisolismo como determinante da obesidade

A atividade glicocorticoide pode ser dividida em 3 cenários:

- Aumento dos níveis de cortisol (ou da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrena [HHA])
- Aumento da sensibilidade ao cortisol

- Aumento da atividade tecidual do cortisol.

► Hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

Uma evidência clínica secular de que estados de hipercortisolismo conduzem ao excesso de peso e, ao contrário, estados de privação de glicocorticoides favorecem a hiporexia e a perda de peso, certamente foi o gatilho para investigações sobre o eixo HHA. Com efeito, camundongos ob/ob e db/db, deficientes na sinalização da leptina quando submetidos a adrenalectomia, exibiram menor ganho de peso. Todavia, quando tratados com hidrocortisona, demonstraram recuperação dose-dependente do peso e da ingestão alimentar. Apesar disso, estudos em seres humanos não conseguiram demonstrar a presença de hipercortisolismo em obesos. No máximo, observou-se maior *turnover* do cortisol. É interessante notar que os primeiros estudos não consideravam diferentes fenótipos de distribuição da gordura corporal. Talvez o primeiro autor a considerar o aspecto tenha sido Jean Vague, com a descrição clássica da obesidade androide ou ginoide.

A partir da descrição da importância da distribuição do tecido adiposo, os estudos visaram estabelecer, dada a maior semelhança da obesidade androide com a síndrome de Cushing, se haveria diferença na atividade do eixo HHA, levando em consideração a distribuição de gordura. Com efeito, a semelhança dos fenótipos confunde-se aqui com o fenótipo da síndrome metabólica (SM):

- Obesidade central
- Hipertensão arterial
- Intolerância à glicose
- Dislipidemia
- Alterações menstruais
- Acne
- Hirsutismo.

Assim, discutindo-se a função dos glicocorticoides na obesidade, é necessário ficar claro que suas relações estão mais propriamente ligadas ao papel da gordura visceral (GV) e da SM.

Diversos autores conseguiram demonstrar que pacientes com obesidade central apresentavam aumento da excreção urinária de cortisol ou relação cortisona/cortisol aumentada na urina. Além disso, alterações na fisiologia do eixo HHA foram demonstradas em pacientes com deposição central/abdominal de gordura: menor resposta do cortisol à supressão com dexametasona, maior resposta a estímulos psicológicos estressantes e hiper-resposta do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e do cortisol ao fator liberador de corticotrofina (CRF) ou à vasopressina.

Partindo do pressuposto que um aumento da atividade do eixo HHA poderia resultar em hiperplasia das adrenais, 52 mulheres foram estudadas pelo nosso grupo, utilizando a tomografia computadorizada (TC) para medir o volume das adrenais e também quantificar os depósitos visceral e subcutâneo de gordura. Interessantemente, foi demonstrada uma relação positiva entre o teor de GV e da relação cintura-quadril (RCQ) com o volume das adrenais. Quando separadas entre aquelas com $GV < 120 \text{ cm}^2$ e $\geq 120 \text{ cm}^2$, observou-se que o volume das adrenais era maior naquelas com maior GV. No prosseguimento das investigações, foram estudadas 11 mulheres obesas e diabéticas em comparação com mulheres obesas não diabéticas, ajustadas para idade e peso. Uma vez mais, foi demonstrada forte correlação entre a GV ou entre a razão GV/gordura subcutânea (GSC) e o volume das adrenais. É interessante observar que foi possível demonstrar que o volume das adrenais era significativamente maior nas diabéticas. Os dados, em conjunto, definitivamente sugerem que o eixo HHA possa estar hiperativado em estados de obesidade e na SM, contribuindo de alguma maneira para a manutenção de um estado metabólico desfavorável.

Existem evidências recentes que sugerem que a própria ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal poderia se correlacionar também à fisiopatologia da esteatose hepática. Este efeito, entretanto, seria o oposto do esperado. Aparentemente pacientes com doença de Cushing apresentam menor prevalência de esteato-hepatite não alcoólica, mesmo acumulando tecido adiposo visceral. Uma possível explicação para este achado estaria relacionada com o possível efeito anti-inflamatório dos glicocorticoides, que regula principalmente a inflamação subclínica crônica e os níveis de interleucina 6 (IL-6). Embora ainda objeto de debate, é um achado extremamente controverso.

Aumento da sensibilidade ao cortisol | Atividade glicocorticoide e genes na obesidade

O gene do receptor glicocorticoide (GR) está localizado no cromossomo 5q31 e contém 10 éxons que codificam para uma isoforma com 777 e outra com 742 aminoácidos. A primeira (GR-A ou α), de tamanho molecular maior, é mais ativa e, portanto, de maior sensibilidade. A outra é de tamanho menor e menor sensibilidade (GR-B ou β). Além disso, vários polimorfismos foram encontrados, entre os quais 2 conferem maior sensibilidade ao cortisol (Bcl I [RLFP] e N363S), e o outro, menor sensibilidade ou resistência (ER22/23EK).

Embora os estudos não sejam unâimes, é possível compreender que os polimorfismos associados a maior sensibilidade (Bcl I e N363S) se relacionam com uma composição corporal de maior IMC, mais deposição central de gordura e perfil metabólico mais desfavorável, com sugestão de maior resistência à insulina (RI) e maior risco cardiovascular. Em contraste, o polimorfismo ER22/23EK estaria associado a melhor composição corporal, melhor perfil metabólico, maior longevidade, menor risco de demência senil, mas maior risco de depressão.

Outro polimorfismo, localizado no éxon 9 β , associa-se a maior expressão e estabilização da variante GR- β . Interessantemente, apesar de associar-se a melhor composição corporal, também revela aumento da proteína C reativa (PCR) e do risco de infarto. Como está associado a maior risco de doenças autoimunes, é possível que haja alguma interação negativa em relação à inflamação e ao risco cardiovascular.

Um importante estudo publicado por Wüst *et al.* analisou as respostas ao estresse psicossocial e à infusão de ACTH ou ingestão de dexametasona em portadores dos polimorfismos Bcl I e N363S comparados com indivíduos selvagens (sem polimorfismos). Aqueles com o alelo N363S demonstraram maior resposta do cortisol salivar ao estresse e maior supressão com dexametasona, embora a resposta ao ACTH não tenha sido diferente. Os portadores do Bcl I, entretanto, não foram diferentes e até tenderam a exibir respostas atenuadas. Assim, isto sugere que a resposta do cortisol ao estresse é diferente em diversos genótipos, mas o estudo está em concordância com maior suscetibilidade para um eixo HHA hiperativo, naqueles com um genótipo de maior sensibilidade ao cortisol, como resposta a fatores ambientais. Se os genótipos dos GR carregam maior ou menor associação à obesidade *per se*, entretanto, ainda não

está claro.

Um novo mecanismo de ação ligando os glicocorticoides ao excesso de peso envolve o tecido adiposo marrom (TAM). Embora existam evidências sugerindo que os glicocorticoides possam estimular a diferenciação dos pré-adipócitos marrons, eles parecem inibir a expressão e atividade da *uncoupling protein-1* (UCP-1). Alinhado com esta hipótese, a administração de corticosterona em modelos animais diminuiu a atividade termogênica e a expressão da UCP-1, enquanto aumentou o acúmulo de lipídios no TAM. Estes dados sugerem que os corticoides podem interferir no funcionamento do TAM e promover até mesmo uma conversão de TAM em tecido adiposo branco.

► Sensibilidade tecidual aos glicocorticoides | Papel da 11 β -hidroxiesteroido-desidrogenase tipo 1

A enzima 11 β -hidroxiesteroido-desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1) interconverte glicocorticoides (GC) da forma inativa para a forma ativa. Assim, atua nos tecidos reconvertendo cortisona para cortisol (Figura 10.1). Embora a enzima tenha atividade nos dois sentidos, isto é, de desidrogenase e de redutase, comporta-se mais como redutase. A enzima se expressa em diversos tecidos, mas, de maneira mais relevante e de interesse para este capítulo, tem grande expressão no tecido adiposo, fígado e sistema nervoso central (SNC). Em especial, se expressa mais no tecido adiposo visceral do que no subcutâneo, e por isso tem sido implicada na gênese da obesidade e da SM. Entretanto, sua expressão no fígado é menor, o que sugere menor exposição do órgão ao cortisol.

Um dos mais interessantes modelos animais de obesidade central e SM foi descrito por Masuzaki *et al.*, que desenvolveram camundongos transgênicos que superexpressavam o gene da 11 β -HSD1. Os animais desenvolveram hiperfagia, aumentaram de peso (notadamente GV), tornaram-se mais resistentes à insulina, hiperglicêmicos e dislipidêmicos; ou seja, um fenótipo típico da SM. Uma experiência contrária demonstrou que animais deficientes no gene da 11 β -HSD mostraram-se resistentes ao ganho de peso e ao diabetes, embora sob dieta rica em gorduras.

Em seres humanos, as evidências são mais difíceis de explicar. Em geral, a maioria dos estudos sugerem uma correlação entre o índice de massa corporal (IMC) e a

expressão ou atividade do mRNA da 11β -HSD1, enquanto os dados relativos à relação com o tecido adiposo visceral são mais conflitantes. De fato, alguns estudos que avaliaram espécimes de tecido adiposo obtidos em cirurgias eletivas não conseguiram demonstrar relação entre a 11β -HSD1 e o IMC ou percentual de gordura. Outros porém, foram capazes de associar a atividade da enzima ao IMC ou ao total da GV.

Uma das evidências da importância da 11β -HSD1, pelo menos no tocante à RI e ao diabetes, vem de estudos que mostraram melhoras desses parâmetros com o uso da carbenexolona, um agente natural derivado do alcaçuz, que inibe não seletivamente a ação da enzima. Mais ainda, diversos inibidores sintéticos, mais potentes e seletivos, estão em desenvolvimento pela indústria farmacêutica.

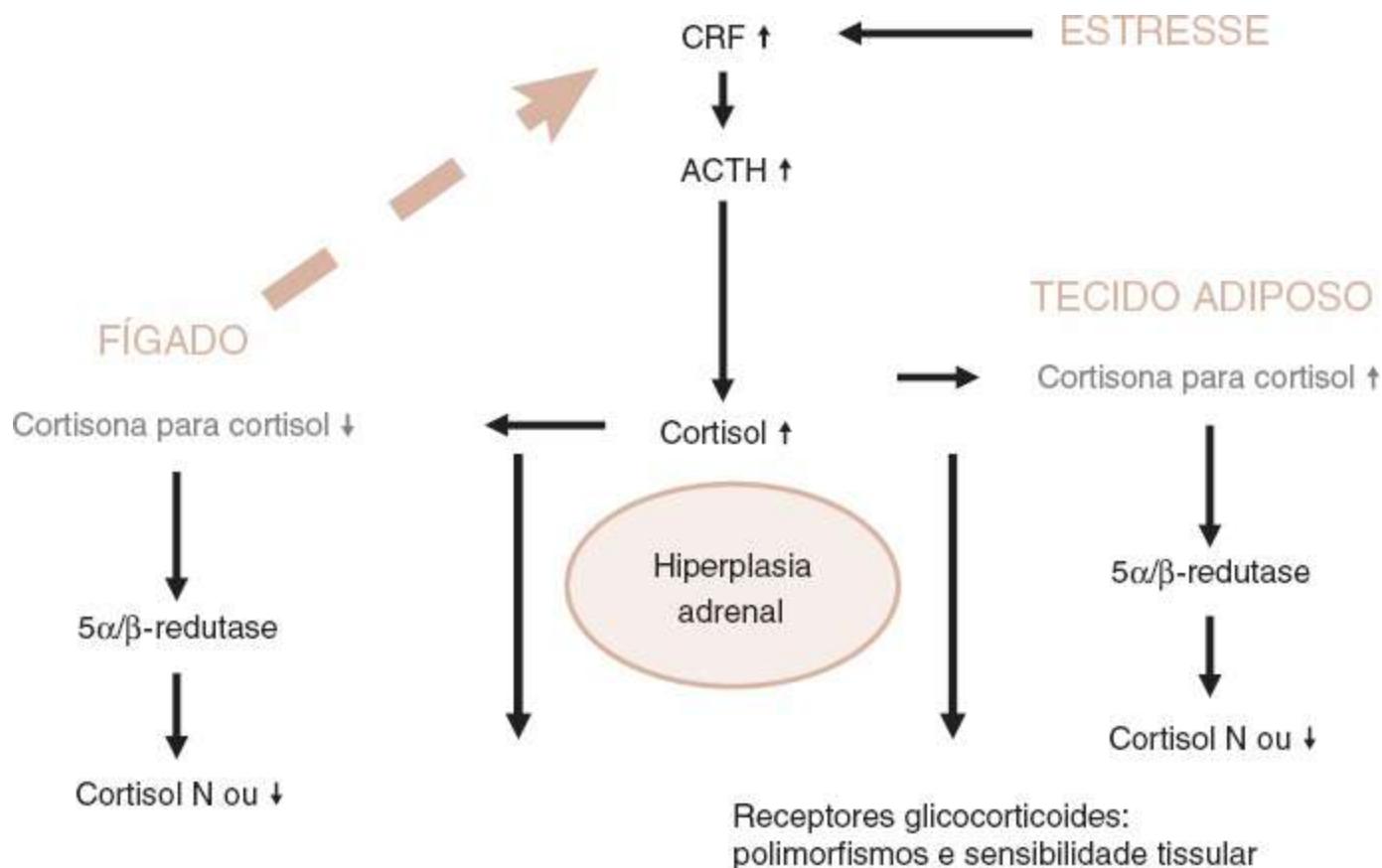


Figura 10.1 Relação entre a hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o metabolismo do cortisol pelo fígado e pelo tecido adiposo. ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CRF: fator liberador de corticotrofina; N: normal; c: aumentado; T: diminuído.

Em resumo, maior atividade da 11β -HSD condicionaria a um aumento da atividade

do cortisol localmente, principalmente no tecido adiposo visceral, onde há maior quantidade de GR, o que conduziria a um aumento da GV (*Cushing omental*). Interessante notar que nesse modelo os níveis de cortisol plasmáticos não estariam aumentados, o que, de fato, é a regra nesses pacientes. A cascata de eventos decorrentes de um depósito aumentado de GV é a base da fisiopatologia da SM.

Hipotireoidismo como determinante da obesidade

O hipotireoidismo primário é a causa mais comum de hipotireoidismo (99% dos casos) e ocorre em 2% das mulheres e em até 0,2% dos homens adultos. Embora seja caracterizado por uma ampla variedade de sintomas, eles podem passar despercebidos em casos leves, e a doença pode permanecer não diagnosticada por um longo período. Dentre os sintomas mais comuns, cerca de 50% dos pacientes com hipotireoidismo clínico podem apresentar ganho de peso em comparação a apenas 13,8% em um grupo-controle. Embora seja um sintoma frequente, o ganho de peso normalmente é muito discreto, e, para entendê-lo, é preciso lembrar que os hormônios tireoidianos (HT) são essenciais para a regulação de um importante número de processos no corpo humano, incluindo crescimento e desenvolvimento, atividade neuromuscular, termogênese, consumo de energia e diversas reações metabólicas.

O peso corporal é regulado diretamente por um fino balanço entre a entrega e a queima de calorias. Pela sua interação com o tecido adiposo, a tireoide participa da regulação deste peso corporal por meio de diferentes mecanismos:

- Transcrição de inúmeros fatores relacionados com adipogênese tanto do tecido adiposo branco como do tecido adiposo marrom (TAM)
- Transcrição de genes envolvidos na oxidação e metabolismo de lipídios (lipólise e lipogênese)
- Genes regulando diretamente a termogênese no TAM.

Um dos efeitos mais importantes da tri-iodotironina (T_3) envolve sua ação no tecido adiposo branco. Neste tecido, a T_3 participaativamente com uma atividade lipolítica mediada por um mecanismo relacionado com o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e diretamente integrada com o sistema nervoso simpático. A lentificação destes processos em pacientes com hipotireoidismo é um dos principais mecanismos

relacionados com o acúmulo de tecido adiposo. Além disso, recentemente foi demonstrado que o próprio hormônio tireoestimulante (TSH) parece estimular diretamente a adipogênese. Embora o mecanismo ainda não seja totalmente conhecido, parece que o TSH atua diretamente estimulando as vias do receptor ativado por proliferador de peroxissomos gama (PPAR- γ) e do glicerol-3-fosfato-aceltransferase 3 (GPAT3).

É interessante observar que parte do ganho de peso observado em pacientes com hipotireoidismo não está relacionado obrigatoriamente com excesso de tecido adiposo. Outros mecanismos podem ajudar a explicar o ganho de peso observado nos pacientes, mas, de maneira geral, encontra-se associado aos seguintes fatores:

- O hipotireoidismo causa acúmulo de ácido hialurônico na derme e em outros tecidos. Como o material é higroscópico, produz edema mucinoso responsável pelo espessamento de estruturas e pela aparência “inchada”
- Devido à redução do peristaltismo intestinal e à deposição de glicoproteínas na parede do intestino, os pacientes com hipotireoidismo invariavelmente se queixam de constipação intestinal, que pode levar a impactação fecal, mixedema, megacôlon e íleo mixedematoso
- A redução dos níveis de tiroxina (T_4) livre – e, consequentemente, a redução também dos níveis de T_3 – leva a importantes efeitos cardíacos. A diminuição dos níveis dos HT leva a redução no inotropismo e cronotropismo cardíaco, que, em alguns casos, compromete o débito cardíaco. Em pacientes com hipotireoidismo mais grave, pode ocorrer tanto derrame pericárdico como derrame pleural, além de ascite. Os exsudatos são comumente ricos em proteínas e glicosaminoglicanas
- A redução no débito cardíaco também leva à redução do fluxo renal, da taxa de filtração glomerular e da reabsorção e secreção tubulares, acarretando diminuição no *clearance* de água consequente à redução no débito urinário. Desse modo, existe aumento na quantidade de água total no organismo com aumento de peso
- Também existe aumento de volume no espaço extravascular devido a aumento de permeabilidade dos capilares a proteínas.

Outros mecanismos envolvidos com o ganho de peso no hipotireoidismo incluem a interação dos HT com outros hormônios. As interações mais importantes são:

- A diminuição dos HT leva a redução na secreção do hormônio do crescimento (GH) e na síntese de *insulin-like growth factor I* (IGF-1) (ver adiante)
- O hipotireoidismo é caracterizado por diminuição da atividade adrenérgica devido à uma queda na responsividade do cAMP à epinefrina. Como tanto T_3 quanto T_4 participam da regulação das atividades termogênicas e lipolíticas das catecolaminas, essa regulação está prejudicada em pacientes com hipotireoidismo (ver adiante e Figura 10.2)
- Assim como os HT, a leptina também regula o gasto energético. De maneira geral, a leptina pode alterar funções hipotalâmicas, hipofisárias e do tecido adiposo marrom pela regulação das 5-deiodinases e direcionando a produção local de T_3 . Evidências recentes sugerem que níveis aumentados de leptina podem ter algum efeito suprimindo a atividade do hipotálamo e reduzindo a produção de hormônio liberador de tireotrofina (TRH). Se este efeito é clinicamente significativo, ainda permanece objeto de estudo.

Os HT também participam da regulação da resposta do corpo humano à alimentação. A hiperfagia, ou mesmo um discreto excesso alimentar (tal como uma refeição exagerada), levam ao aumento na atividade do sistema nervoso simpático (SNS) e concomitante ativação das monodeiodinases, responsáveis pela deiodinação da tiroxina (T_4) para tri-iodotironina (T_3) e de T_3 para di-iodotironina (T_2). O aumento na atividade do SNS e na disponibilidade de T_3 e T_2 atuam sinergicamente para aumentar a taxa de metabolismo basal. A diminuição dos HT no hipotireoidismo consequentemente levaria também a uma diminuição da resposta à alimentação.

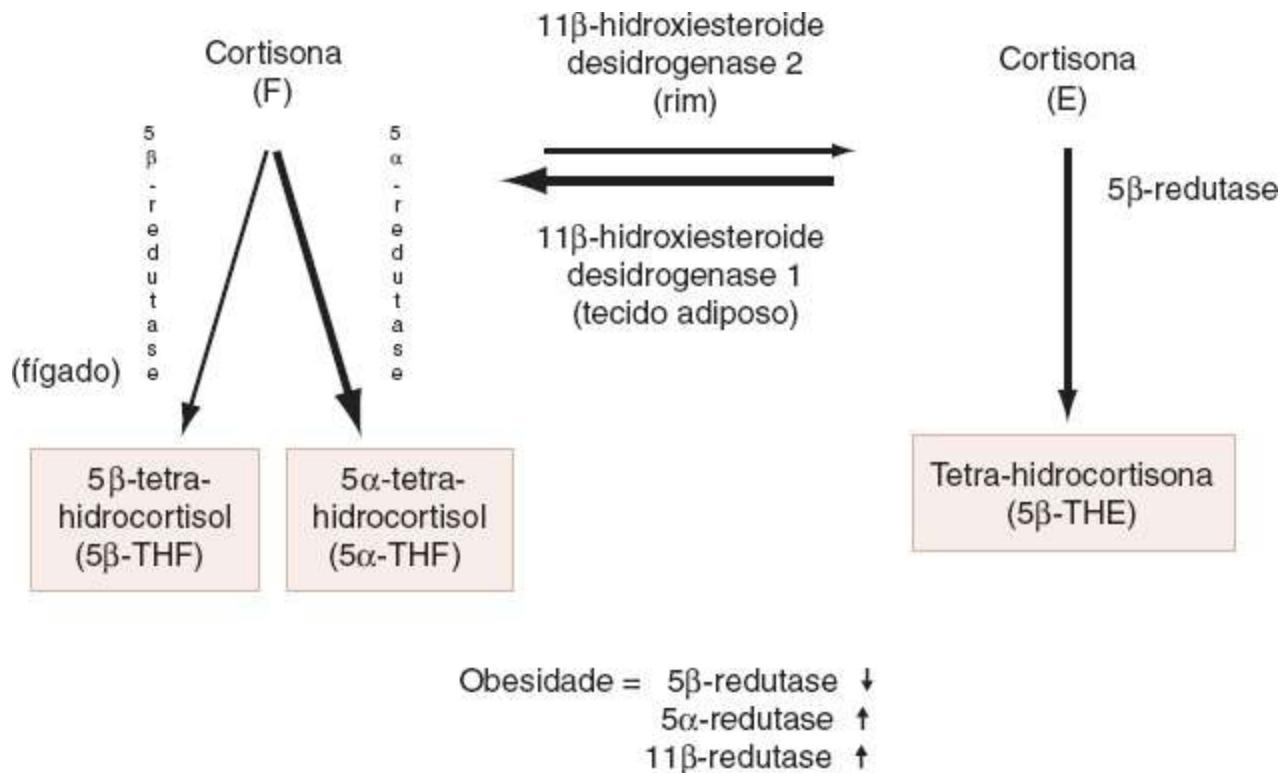


Figura 10.2 Importância do tecido adiposo na regulação dos níveis e do metabolismo do cortisol.

Outro aspecto interessante é o efeito dos HT no controle do apetite. Estudos experimentais já demonstraram que o aumento da concentração de T_3 no núcleo arqueado promove proliferação e estimulação de neurônios orexigênicos que produzem neuropeptídio Y(NPY) e peptídio relacionado com agouti (AgRP). Além disso, T_3 parece exercer efeito inibitório na expressão hipotalâmica de receptores para o receptor da melanocortina, um importante mediador de atividade anorexígena.

Tem sido sugerido que uma taxa metabólica baixa é um preditor do risco de desenvolvimento da obesidade e que as variações nas concentrações de T_3 contribuem para as variações observadas no gasto energético (600 kJ/dia). Em outras palavras, as variações na taxa metabólica e as diferenças no peso corporal entre seres humanos com ingestão calórica similar podem ser explicadas por diferenças no gasto energético pelo tecido muscular. O gasto energético é regulado sinergicamente pelo SNS e pelos HT. Uma infusão de epinefrina, que causa cerca de 25% de aumento no gasto energético, estimula a atividade das deiodinases, assim como aumenta o consumo de oxigênio em até 90%.

Existem alguns mecanismos diferentes (e adicionais) para explicar o ganho de peso em pacientes com hipotireoidismo central. É importante lembrar que o ele é uma causa rara de hipotireoidismo, geralmente relacionado com defeitos hipofisários ou hipotalâmicos. A associação entre hipotireoidismo central e obesidade grave já foi descrita em pacientes com mutações no receptor da leptina. As consequências clínicas do hipotireoidismo central na vida adulta dependeram de sua etiologia (hereditária ou adquirida), gravidade do comprometimento da função tireoidiana (como visto anteriormente), extensão com outras deficiências hormonais (como GH, por exemplo) e idade do paciente.

Deficiência de hormônio de crescimento como determinante da obesidade

Pacientes com deficiência de hormônio do crescimento (DGH) apresentam aumento de tecido adiposo e diminuição de massa magra comparados a indivíduos pareados pelo IMC de aproximadamente 6 kg a 8 kg. O aumento de peso é predominantemente causado por excesso de GV, e é revertido pela reposição de GH. As alterações na distribuição do tecido adiposo parecem ser explicadas por diferentes mecanismos. Em consequência da perda dos efeitos lipolíticos e anabólicos do GH, ocorre profunda e significativa mudança nas quantidades de tecido adiposo visceral. Por outro lado, a perda de massa magra é correlacionada à redução combinada de massa óssea, músculo, massa visceral e volume extracelular. Em outro extremo, os efeitos do GH também são evidenciados em pacientes com acromegalia (tumor hipofisário produtor de GH). Os pacientes apresentam constantemente aumento de massa magra associado à diminuição do tecido adiposo visceral.

O próprio aumento de tecido adiposo parece alterar os padrões do eixo somatotrófico e contribuir para um efeito cascata. Existem evidências de que o aumento de peso associado tanto a aumento da ingestão alimentar quanto à idade esteja relacionado com redução da secreção do GH tanto na forma espontânea como pós-estímulo. Isso leva, de maneira geral, à redução dos níveis de GH.

Níveis de androgênios e estrogênios como determinantes

da obesidade

O estado de hipogonadismo masculino (e também feminino) também se associa ao aumento de peso. A relação entre os hormônios sexuais e a distribuição de tecido adiposo depende de vários mecanismos diferentes, que envolvem a expressão dos receptores específicos, a ativação enzimática (principalmente da lipase lipoproteica [LPL]) e a regulação da cascata lipolítica.

Assim como o GH, um dos mecanismos de ação dos androgênios envolve a expressão de seus receptores. A densidade dos receptores parece variar em diferentes regiões do corpo, sendo maior no tecido adiposo visceral do que no tecido adiposo subcutâneo (pelo menos em modelos animais). Evidências indiretas sugerem que a distribuição também seja similar em seres humanos. O número de receptores lipolíticos é aumentado em situações de excesso de testosterona, assim como também existem efeitos diretos nos níveis de ciclase, proteinoquinase A e na LPL. Em situações de redução de androgênios, existe diminuição na expressão dos receptores, com consequente queda da atividade lipolítica e aumento de peso, principalmente de gordura abdominal.

As ações da testosterona descritas anteriormente se referem principalmente ao tecido adiposo masculino. No tecido adiposo feminino, os receptores parecem ter a mesma especificidade e afinidade, sugerindo que sejam idênticos no homem e na mulher. O 17β -estradiol aparentemente diminui a afinidade e a expressão do receptor androgênico, enquanto a testosterona aumenta expressão deste. Assim, parece que os estrogênios protegem do efeito androgênico por efeito direto na *down regulation* dos receptores. Os achados reforçam o conceito do aumento da deposição de tecido adiposo em homens hipogonádicos (ou com excesso de estrogênios) e da diminuição de tecido adiposo em mulheres com hiperandrogenismo. Outra implicação importante desses achados se refere ao acúmulo de gordura – e consequente aumento do risco cardiovascular – em mulheres na menopausa. A centralização de gordura corporal evidenciada na menopausa, que resulta em um padrão de distribuição mais típico do sexo masculino, pode estar relacionada com perda dos efeitos protetores do estrogênio e consequente aumento da expressão dos receptores androgênicos. Outro mecanismo seria relacionado com o efeito do estrogênio sobre a LPL, especificamente na região glútea. Sabe-se que mulheres na menopausa apresentam diminuição da atividade da

LPL na região secundária ao hipoestrogenismo. O efeito é parcialmente revertido com a terapia de reposição hormonal.

Também há evidências de que os efeitos regulatórios pós-receptores dos androgênios sejam diferentes nos tecidos adiposos masculino e feminino. Estudos experimentais mostram que a ooforectomia é seguida por alterações significativas em diversos pontos da cascata lipolítica. As alterações são revertidas com a administração de 17 β -estradiol, enquanto a administração de testosterona ainda deixa alterações distais aos receptores beta-adrenérgicos. Em ratos machos existem anormalidades semelhantes após castração que são completamente revertidas após reposição de testosterona. Essas observações sugerem que a testosterona exerce diferentes efeitos no tecido adiposo de homens e mulheres.

A diminuição dos níveis de testosterona tem importantes implicações na distribuição do tecido adiposo em homens. Sabe-se que a administração de testosterona induz diminuição na captação de ácidos graxos livres (AGL) pelo tecido adiposo, particularmente o tecido adiposo visceral (diminuição da lipogênese). Além disso, também produz aumento da mobilização dos AGL, com efeito lipolítico. Dessa maneira, em homens hipogonádicos, e até mesmo em homens na andropausa, a diminuição dos níveis de testosterona teria efeito contrário, isto é, aumentaria a lipogênese (aumento da captação de AGL) e diminuiria a lipólise (diminuição da mobilização dos AGL). Os achados explicam o aumento de peso nessas situações, principalmente de GV, e a importância da reposição de testosterona nessas populações, frequentemente associada a perda de peso significativa e melhora no padrão de distribuição de gordura.

Tumores hipotalâmicos como determinantes da obesidade

Alguns dos casos mais graves de obesidade de causa endócrina resultam de lesões hipotalâmicas. Dentre as possíveis causas, as mais comuns são os craniofaringiomas e as sequelas de procedimentos cirúrgicos. Craniofaringiomas são tumores benignos da região suprasellar. Nos pacientes, a prevalência de obesidade pode chegar a quase 50% dos casos. Embora o mecanismo correto não seja completamente conhecido, acredita-se que o ganho de peso seja bastante relacionado com desregulação do hipotálamo (provável dano no núcleo da saciedade), levando a hiperfagia (fome hipotalâmica), obesidade e RI. Outros autores sugerem que a obesidade nesses casos

seria relacionada com insensibilidade de estruturas hipotalâmicas à leptina. As concentrações elevadas de leptina sérica encontradas apenas em pacientes com lesões supraselares sugere que possa existir uma desregulação do mecanismo normal de *feedback* entre o tecido adiposo e o hipotálamo. Além disso, a associação dessas lesões a outras deficiências hormonais (HT e GH, por exemplo) é uma combinação que predisporia a causas mais graves de obesidade.

Sistema endocanabinoide como causa da obesidade

Desde 3000 a.C. tem sido descrito o uso da *Cannabis sativa* como estimulador do apetite, especialmente para comidas doces e palatáveis. A clonagem, na década de 1990, de um receptor acoplado à proteína G ligante do Δ9-tetra-hidrocanabinol (Δ9-THC), substância psicoativa da maconha, associada à descoberta nessa mesma década de ligantes endógenos dos receptores canabinoides (chamados endocanabinoides) viabilizou uma série de descobertas acerca de um novo e importante sistema de controle metabólico intitulado SEC.

Receptores endocanabinoides CB1 encontram-se amplamente distribuídos no SNC e diversos órgãos periféricos, enquanto CB2 estão basicamente localizados no sistema imunológico. Há evidências da existência de outros receptores que ainda não foram clonados. Os endocanabinoides (ECB) mais amplamente estudados são anandamida (AEA) e 2-aracdonoil glicerol (2-AG), lipídios sintetizados a partir de ácidos graxos de cadeia longa, principalmente o ácido araquidônico. A síntese ocorre de acordo com a demanda, desencadeada por ativação sináptica ou por lipopolissacarídeos bacterianos. A regulação da atividade desse sistema ocorre pela rápida degradação dessas moléculas por hidrolases (fosfolipase N-acilfosfatidiletanolamina-seletiva [hidrolase amida de ácido graxo – FAAH], e lipase Sn-1-diacilglicerol seletiva, respectivamente).

A função do SEC pode ser resumida, de maneira geral, como um sistema de recuperação fisiológica ao estresse. Atividade neuronal excessiva, dano celular ou estímulo excessivo de receptores celulares por citocinas inflamatórias são exemplos de situações nas quais o SEC é ativado para restaurar a homeostase. No entanto, estímulos crônicos ou prolongados podem produzir um desbalanço do SEC, com efeito de “retroalimentação” do estímulo inicial, ficando o SEC permanentemente ativado ou

hiperativado.

O SEC tem papel fundamental em diversos sistemas envolvidos no controle da homeostase energética, dentre os quais:

- Regulação da ingestão alimentar, principalmente de alimentos palatáveis
- Modulação do metabolismo intermediário, atuando nos tecidos periféricos (fígado, adipócito e músculo)
- Interação com outros eixos endócrinos (adrenal, gonadotrófico, somatotrófico, tireotrófico).

A regulação da ingestão alimentar é complexa e envolve sinais centrais e periféricos. Estudos pioneiros utilizando Δ9-THC em seres humanos, sob condições experimentais estritas, demonstraram mudança no padrão alimentar e no peso corporal, com aumento de ambos. No entanto, o aumento da ingestão alimentar era restrito aos primeiros dias de tratamento, enquanto o peso continuou a aumentar, atingindo um ganho médio de 2,3 kg em 21 dias de tratamento, a despeito de estabilização da ingestão alimentar. Isso sugere um efeito limitado dos canabinoides em estimular o apetite, enquanto há um efeito metabólico mais prolongado, responsável pelo ganho de peso. Posteriormente, provou-se que o efeito hiperfágico ocorria via receptores CB1, de maneira dose-dependente. Altas concentrações de 2-AG e AEA, durante o jejum, no núcleo *accumbens*, e o declínio de 2-AG após alimentação suportam a teoria de que os ECB aumentam progressivamente durante o jejum/intervalo das refeições, chegando a um nível crítico no jejum e caindo após alimentação. Posteriormente, essa teoria foi sustentada com estudos que demonstraram a relação inversa entre leptina e ECB. Di Marzo *et al.* demonstraram que o tratamento agudo com leptina reduzia a concentração de 2AG e AEA no hipotálamo tanto de ratos normais como daqueles com sinalização deficiente de leptina. O tratamento com antagonista ECB abolia esse efeito. Os dados sugerem que a resistência à leptina poderia se relacionar com hiperativação do SEC, o que foi demonstrado posteriormente em modelos animais. Sabe-se, atualmente, que existe uma relação inversa entre leptina e ECB.

O SEC também modula a ingestão alimentar atuando na expressão e/ou ação de outros peptídos orexígenos e anorexígenos: CRH no núcleo paraventricular, peptídio relacionado com a cocaína-anfetamina (CART) no núcleo dorsomedial, MCH (*melanin*

concentrating hormone), melanocortina e orexinas no hipotálamo lateral.

No intestino, receptores CB1 compartilham a localização de locais de produção de peptídios envolvidos no controle alimentar. A ghrelina, um peptídio produzido pelo fundo gástrico, é considerado como um dos mais potentes estímulos orexigênicos e adipogênicos, conseguindo orquestrar fome e “procura por alimento” de acordo com seu nível plasmático. Cani *et al.* demonstraram que ratos tratados com antagonista CB1 (rimonabanto) apresentavam importante redução de ingestão alimentar, quando alimentados *ad libitum*, e essa redução se correlacionava à diminuição de ghrelina plasmática, sugerindo relação com atividade do SEC.

Os efeitos no controle do metabolismo energético dos ECB não se restringem à modulação do apetite. A ativação de receptores CB1 nos adipócitos promove maturação de pré-adipócitos e aumento do acúmulo de triacilglicerol e do tamanho dos adipócitos, via estímulo de PPAR- γ . O efeito de lipogênese estimulada por ECE também envolve:

- Ativação de lipoproteína lipase, que capta ácidos graxos no sangue periférico para síntese de triacilglicerol
- Inibição de adenilato ciclase, inibindo lipólise e promovendo lipogênese
- Inibição da AMP quinase (AMPK), que inibe oxidação lipídica
- Aumento da captação de glicose basal e estimulada por insulina, além da ativação da enzima sintetase de ácidos graxos (FAS) promovendo síntese *de novo* de ácidos graxos e glicerol.

Esses efeitos são regulados de maneira autócrina pelo adipócito, que produz leptina, ativa PPAR- γ (*feedback* negativo no conteúdo de receptores CB1) e PPAR- γ regulando negativamente CB1. A hiperinsulinemia aumenta a produção de FAAH, promove degradação de AEA e desativação do SEC, no tecido adiposo subcutâneo. O processo parece estar inibido em obesos.

Diversos estudos usando diferentes antagonistas CB1 (destaque para SR141716 que chegou ao mercado com o nome genérico de rimonabanto) corroboram a hipótese de um importante efeito periférico do SEC na periferia, independente do controle do apetite. Ravinet *et al.*, após tratamento de ratos com SR141716 por 40 dias, demonstraram que, apesar de o efeito anoréxico durar apenas poucos dias (restringindo-

se aos primeiros dias), houve importante redução de peso, à custa de tecido adiposo branco, até o final de 5 semanas de experimento. Posteriormente, outros autores obtiveram resultado semelhante, sustentando a hipótese de efeitos periféricos no tecido adiposo, mediados por receptor CB1. Dados de um estudo maior, envolvendo 5 meses de tratamento com SR141716, em ratos submetidos à dieta com alto conteúdo de gordura, corroboram essa hipótese. Além disso, Poirier *et al.* observaram que a perda de peso (de até 78% comparando com o grupo placebo) era acompanhada de normalização de leptina, insulina e glicose plasmática. Notavelmente, o grupo tratado com SR141716 normalizou triglicerídio (TG) e HDL-colesterol, além de obter relação HDL-c/LDL-colesterol significativamente maior que o grupo-controle. Não fica claro entretanto, se esses efeitos metabólicos seriam secundários ao aumento da adiponectina.

Matias *et al.* foram além ao demonstrar, a partir de um estudo com biopsia de gordura visceral e subcutânea de seres humanos, que:

- Há importante aumento de 2-AG na GV de indivíduos obesos, mas não na subcutânea
- Quanto maior o nível de 2-AG, maior o acúmulo de GV
- Existe relação inversa entre 2-AG e sensibilidade à insulina (SI), que independe do peso corporal e da massa de tecido adiposo corporal
- SREBP-1c, conhecido fator envolvido na doença gordurosa do figado e na resistência hepática à insulina, está diretamente relacionado com os níveis de 2-AG
- Não há alteração no nível de AEA periférico nos obesos.

Sugere-se, assim, que o SEC estaria hiperativado na obesidade, principalmente na GV, contribuindo de maneira importante para SM. Além disso, 2-AG parece ser o ECE mais considerado na periferia, enquanto AEA seria mais representativa no SNC.

Os ECBs modulam o eixo HHA atuando diretamente tanto no hipotálamo quanto em receptores hipofisários. Têm a habilidade de inibir a secreção de GH indiretamente, e de maneira direta a secreção de prolactina, além estimular a liberação de ACTH. Agonistas cannabinoides demonstraram capacidade de produzir efeito ansiolítico de forma dose-dependente, reforçando a relação do SEC e resposta ao estresse (Figura 10.3).

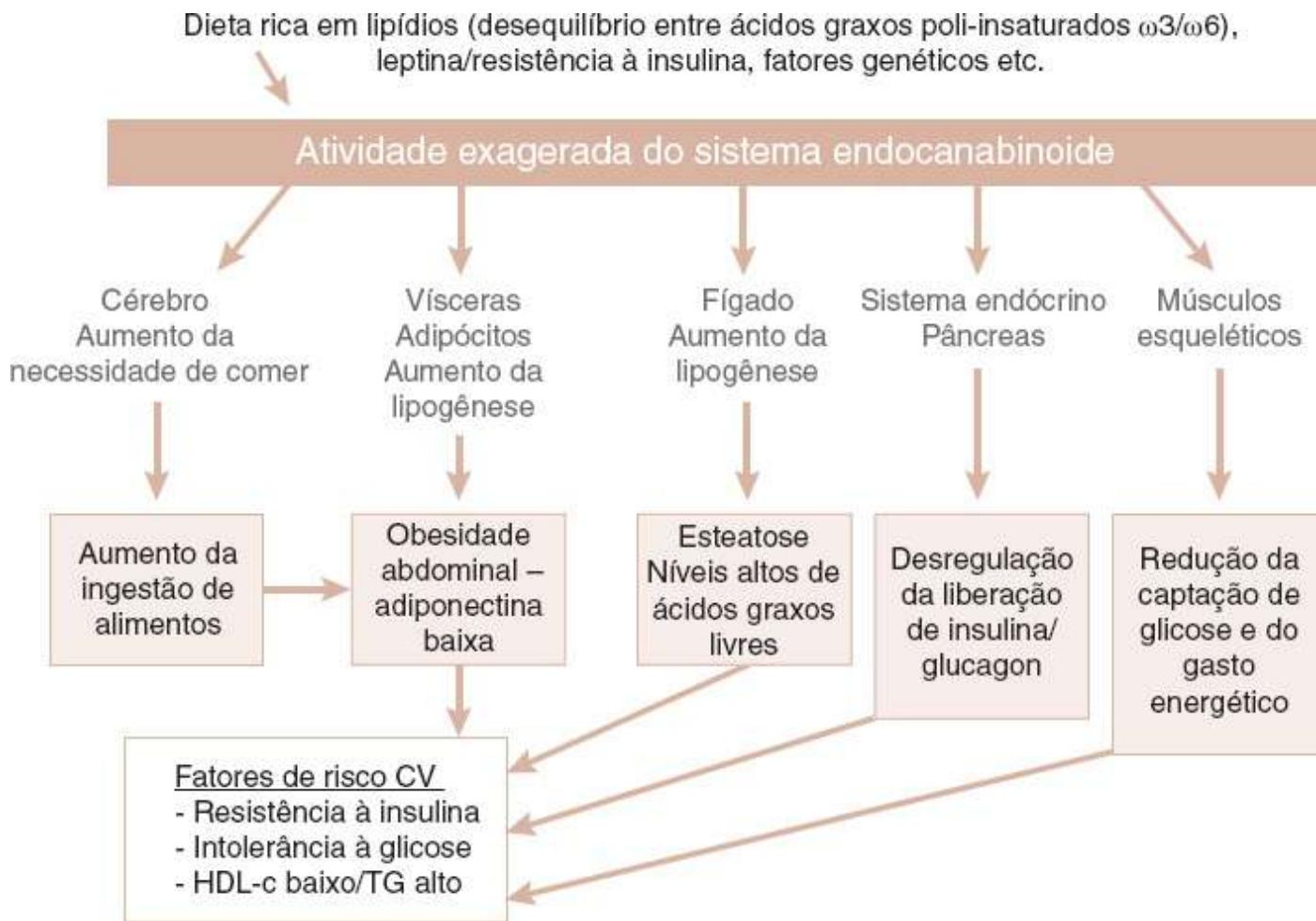


Figura 10.3 Importância da ativação do sistema endocanabinoide na fisiopatologia da obesidade visceral e da síndrome metabólica. CV: cardiovascular; HDL-c: colesterol de lipoproteínas de alta densidade; TG: triglicerídio.

Considerações finais

Diversos hormônios participam da regulação da formação e da distribuição do tecido adiposo. Eles interagem uns com os outros de diferentes maneiras, assim como o fazem com o tecido adiposo. Desse modo, podemos ter tanto hormônios com ações que levam ao acúmulo de lipídios (lipogênese) como sua mobilização (lipólise). Tanto o cortisol como a insulina pertencem ao primeiro grupo, enquanto os androgênios e o GH pertencem ao segundo. Além disso, aparentemente tanto a testosterona quanto o GH também agem como antagonistas dos efeitos da insulina e do cortisol. Quanto aos efeitos dos estrogênios e progestógenos, eles ainda permanecem em discussão. Parece que os hormônios teriam um efeito específico de estímulo de lipogênese em tecido

adiposo subcutâneo e de prevenção de acúmulo de tecido adiposo visceral, mas os efeitos ainda estão sendo estudados.

Os efeitos de cortisol, insulina, testosterona e GH parecem ser mais pronunciados no tecido adiposo visceral em relação a outros tecidos. Além disso, o SEC vem cada vez mais ganhando espaço como um coadjuvante à ação dos hormônios, modulando a distribuição do tecido adiposo. O efeito mais específico nesse tipo de adipócito pode ter inúmeras explicações. Primeiro, o número de adipócitos é maior nessa região, associado a maior vascularização e inervação. A implicação para essa observação é extremamente relevante: ela indica que para cada alteração nos níveis hormonais, as consequências serão muito maiores no tecido adiposo visceral que no subcutâneo. Somem-se ao fato estudos que sugerem maior densidade de receptores de GH e androgênios no tecido adiposo. Isso levaria a aumento ainda maior dos hormônios nesse tipo de tecido adiposo.

Em resumo, parecem existir efeitos compensatórios de diferentes hormônios no tecido adiposo, modulados indiretamente pelo SEC. De um lado, cortisol e insulina funcionam facilitando o acúmulo de tecido adiposo (principalmente no tecido adiposo visceral), enquanto GH e testosterona (em homens), e provavelmente o estrogênio (em mulheres), atuam inibindo o acúmulo de lipídios na região visceral, mobilizando os adipócitos no tecido adiposo subcutâneo.

Bibliografia recomendada

- Abel EL. Cannabis: effects on hunger and thirst. *Behav Biol*. 1975 Nov; 15(3):255-81.
- Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K et al. Mikhailidis The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metabol* 2009; 94(8):2692-1.
- Astrup A, Buemann B, Christensen NJ et al. The contribution of body composition substrates, and hormones to the variability in energy expenditure and substrate utilization in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74: 279-86.
- Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes*. 1996 20:291-302.
- Björntorp P, Rosmond R. Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. *Ann NY Acad Sci*. 1999; 892:297-307.
- Cabanelas A, Lisboa PC, Moura EG, Pazos-Moura CC. Leptin acute modulation of the

5'-deiodinase activities in hypothalamus, pituitary and brown adipose tissue of fed rats. *Horm Metab Res.* 2006; 38: 481-5.

Cani PD, Montoya ML, Neyrinck AM, Delzenne NM, Lambert DM. Potenti modulation of plasma ghrelin and glucagon-like peptide-1 by anorexigenic cannabinoid compounds, SR141716A (rimonabant) and oleoylethanolamide. *Br J Nutr.* 2004; 92(5):757-61.

Christie MJ, Vaughan CW. Neurobiology cannabinoids act backwards. *Nature.* 2001 Mar 29; 410(6828):527-30.

Cota D, Marsicano G, Tschop *Met al.* The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest.* 2003; 112(3):423-31.

De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24 Suppl 2:S59-63.

de Vile CJ, Grant DB, Hayward RD *et al.* Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2734-7.

Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7(5):438-55.

Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3(9):771-84.

Di Marzo V, Goparaju SK, Wang *Let al.* Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature.* 2001; 410(6830):822-5.

Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC *Cet al.* Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci.* 2003; 23(12):4850-7.

Gasperi V, Fezza F, Pasquariello N *et al.* Endocannabinoids in adipocytes during differentiation and their role in glucose uptake. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64(2):219-29.

Godoy-Matos AF, Vieira AR, Moreira RO *et al.* The potential role of increased adrenal volume in the pathophysiology of obesity-related type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29(2):159-63.

Greenberg I, Kuehnle J, Mendelson JH *et al.* Effects of marihuana use on body weight and caloric intake in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 1976; 49(1):79-84.

Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A *et al.* Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism.* 1991; 40(12):1323-6.

Harz KJ, Muller HL, Waldeck E *et al.* Obesity in patients with craniopharyngioma:

assessment of food intake and movement counts indicating physical activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:5227-31.

Kola B, Hubina E, Tucci SA *et al.* Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 2005; 280(26):25196-201.

Kreitschmann-Andermahr I, Suarez P, Jennings R, Evers N, Brabant G. GH/IGF regulation in obesity—mechanisms and practical consequences in children and adults. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(3):153-60.

Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology.* 2002; 440:85-98.

Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K *et al.* Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Mar;1842(3):473-81.

Li Z, Schmidt SF, Friedman JM. Developmental role for endocannabinoid signaling in regulating glucose metabolism and growth. *Diabetes.* 2013 Jul;62(7):2359-67.

Lynch MA, Andrews JF, Moore RE: Administration of low doses of TSH result in rapid increase in the metabolic rate of young lambs. *Horm Metab Res.* 1985; 17:136-40.

Ma S, Jing F, Xu C, *et al.* Thyrotropin and obesity: increased adipose triglyceride content through glycerol-3-phosphate acyltransferase 3. *Sci Rep.* 2015 Jan 6;5:7633.

Manenschijn L, van den Akker E, Lamberts S, van Rossum E. Clinical Feature Associated with Glucocorticoid Receptor Polymorphisms: An Overview. *Ann NY Acad Sci.* 2009; 1179:179-98.

Maniatis AK, Simmons JH, Zeitler PS. Hypothalamic obesity in a patient with craniopharyngioma: dysregulation of neurohormonal control of energy balance. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17:275-9.

Marin P, Björntorp P. Endocrine-metabolic pattern and adipose tissue distribution. *Horm Res.* 1993; 39(Suppl 3):81-5.

Masuzaki H, Paterson J, shinyama H, Morton NM, Mullin *et al.* A transgenic model of visceral obesity and metabolic syndrome. *Science.* 221;Dec 7;294(5549):2166-70.

Matias I, Gonthier MP, Orlando Pet *et al.* Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and betapancréatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8):3171-80.

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein M *et al.* Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990; 346(6284):561-4.

Morton NM *et al.* Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes.* 2004;

- Navarro M, Hernandez E, Munoz RM *et al.* Acute administration of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A induces anxiety-like responses in the rat. *Neuroreport*. 1997; 20; 8(2):491-6.
- Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher *et al.* Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2005; 115(5):1298-305.
- Pasquali R, Vicennati V. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(Suppl 2):-S49.
- Poirier B, Bidouard JP, Cadrouvele *Cet al.* The antiobesity effect of rimonabant is associated with an improved serum lipid profile. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7(1):65-72.
- Ravinet TC, Arnone M, Delgorte *Cet al.* Antiobesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284(2):R345-53.
- Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC *Cet al.* Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body weight gain. *N Engl J Med*. 1998; 338: 467-72.
- Rettori V, Aguila MC, Gimeno MF *et al.* *In vitro* effect of delta 9-tetrahydrocannabinol to stimulate somatostatin release and block that of luteinizing hormone-releasing hormone by suppression of the release of prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(24):10063-6.
- Rosmond R, Radulovic E, Holm GR. A brief update of glucocorticoid receptor variants and obesity risk. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1083:153-64.
- Santini F, Marzullo P, Rotondi M *et al.* Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(4):R137-52.
- Silva JE. The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med*. 2003; 139:205-13.
- Simonsen L, Bulow J, Madsen J, Christensen NJ. Thermogenic response to epinephrin in the forearm and abdominal subcutaneous tissue. *Am J Physiol*. 1992; 263: E850-E5.
- Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and disease of the thyroid. *Endocr Rev*. 1989; 10:366-91.
- Steyn FJ, Xie TY, Huang *Let al.* Increased adiposity and insulin correlates with the progressive suppression of pulsatile GH secretion during weight gain. *J Endocrinol* 2013 Jul 13;218(2):233-44.
- Tarantino G, Finelli C. Pathogenesis of hepatic steatosis: the link between hypercortisolism and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013

Oct 28;19(40):6735-43.

- Valcavi R, Jordan V, Dieguez C *et al*. Growth hormone responses to GRF 1 a 29 in patients with primary hypothyroidism before and during replacement therapy with thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986; 24:693-8.
- Williams CM, Kirkham TC. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999; 143(3):315-7.
- Wüst S *et al*. Common polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene are associated with adrenocortical responses to psychosocial stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:565-73.
- Xu XF, De Pergola G, Björntorp P. Testosterone increases lipolysis and the number of beta-adrenoreceptors in male rat adipocytes. *Endocrinology*. 1991; 128(1):379-82.
- Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001; 81:1097-142.
- Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ: Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:771-6.

Genética Molecular da Obesidade

Marcio C. Mancini e Maria Edna de Melo

Introdução

A obesidade resulta de um desequilíbrio positivo crônico entre a ingestão de energia e o gasto energético. Intuitivamente, alguns podem inferir que a simples medição dos componentes desses dois lados da equação energética deva ser facilmente capaz de identificar os principais contribuintes para a obesidade em indivíduos predispostos ou afetados. Na prática, porém, o acúmulo de massa de gordura em excesso geralmente ocorre gradual e diariamente, sendo necessário um pequeno desequilíbrio de energia (algumas vezes mínimo e difícil de detectar na anamnese clínica) para provocar a obesidade. No entanto, o fato de a adiposidade ser um traço altamente hereditário fornece a oportunidade de usar a genética molecular moderna para obter indícios ou revelações de mecanismos fisiopatológicos que antes eram inatingíveis. Por meio da descoberta de variações alélicas nos genes conhecidos inequivocamente associados à obesidade, poderemos começar a estabelecer uma imagem de que tipo de fatores biológicos determina a suscetibilidade à obesidade em face de um ambiente altamente “obesogênico”, enquanto outros sujeitos permanecem magros compartilhando do mesmo ambiente.

A herdabilidade de uma característica fenotípica resulta tanto do número de genes quanto da variação da expressão de cada um deles. Tradicionalmente, o modelo ideal para a determinação do componente genético é fundamentado em estudos de gêmeos, já que os gêmeos monozigóticos têm 100% de seus genes em comum e os dizigóticos, em média 50%. Tais estudos sugerem uma herdabilidade de massa corporal entre 40 e 70% com uma concordância de 0,7 a 0,9 entre gêmeos monozigóticos em comparação com

0,35 a 0,45 entre gêmeos dizigóticos em obesos, dependendo da idade de separação de gêmeos e a duração do acompanhamento. Estes valores não diferem significativamente entre gêmeos criados separados e gêmeos criados juntos, e entre gêmeos criados ou não pelos próprios pais.

Por outro lado, os estudos de adoção são úteis para destacar os efeitos ambientais, uma vez que pais adotivos e filhos adotados não compartilham qualquer carga genética. Uma das maiores coortes, com base em mais de 5 mil indivíduos mostrou uma forte relação entre o índice de massa corporal (IMC) de indivíduos adotados e o IMC de seus pais biológicos, assim como de seus irmãos biológicos que foram criados separadamente. Esta relação é observada, porém mais acanhada, entre meios-irmãos biológicos criados separados.

Tem havido, em muitos países, aumento recente e rápido tanto da prevalência da obesidade como do diabetes tipo 2 (DM2), especialmente em crianças, e esse crescimento ao longo das últimas décadas não pode, evidentemente, ser atribuído a alterações genéticas. No entanto, fatores genéticos ainda parecem desempenhar um papel importante na determinação individual do sujeito que se torna obeso e/ou desenvolve DM2.

Apesar de a simples curiosidade continuar a ser um impulso no esforço científico, o enorme investimento em genômica humana tem sido impulsionado pela promessa ou “oferta futura” de que o aumento do conhecimento genético se traduza em melhores ferramentas para o tratamento e para a prevenção das doenças. Embora atualmente essa oferta esteja em discordância com a escassez de tratamentos inovadores, eficazes e seguros emergentes no setor farmacêutico, é preciso enfatizar a necessidade de uma visão a longo prazo na guerra contra as doenças crônicas metabólicas complexas como obesidade e DM2. Futuramente, o conhecimento crescente da arquitetura genética da doença metabólica poderá trazer benefícios concretos para a saúde humana, como a descoberta e validação dos principais pontos nodais de controle de elementos-chave da homeostase metabólica, que leve a decisões relativas à seleção de alvos moleculares para novas terapêuticas. Isso provavelmente ocorrerá gradualmente.

Doenças monogênicas levando à obesidade

A obesidade humana pode ocorrer em síndromes genéticas, como a síndrome de

Prader-Willi e a síndrome de Bardet-Biedl, que estão fortemente associadas a obesidade, apetite voraz, coexistindo um atraso de desenvolvimento neuropsicológico. No entanto, em meados dos anos 1990, foi descoberto o primeiro ser humano com defeito genético que leva à obesidade grave na ausência de atraso de desenvolvimento. Essa descoberta foi facilitada por um assombroso aumento do número de pesquisas sobre o controle de balanço energético em modelos animais obesos e em particular pela descoberta da leptina, um hormônio derivado do adipócito que influencia o controle central do balanço energético, além do reconhecimento do sistema de melanocortinas, um sistema muito importante na mediação das ações da leptina. Atualmente são conhecidos pelo menos seis transtornos de gene único que claramente resultam em uma forma grave de obesidade humana (Tabela 11.1). Todos esses transtornos afetam o controle do balanço energético e, quando o equilíbrio do balanço energético é estudado em detalhe em indivíduos afetados, é evidente que ocorre um grande aumento no apetite e redução de saciedade. Em contraste, os estudos sobre o gasto de energia tendem a revelar, quando presente, uma diminuição muito sutil, apesar de, na deficiência do receptor de melanocortinas tipo 4 (MC4R) haver uma tendência modesta mas significativa de redução da taxa metabólica basal (TMB). A reversão total da obesidade grave que ocorre nos indivíduos com deficiência de leptina, com a administração de leptina recombinante humana, corrobora a confirmação do princípio de que, se uma clara base molecular para a obesidade pode ser encontrada individualmente, então o tratamento com base no mecanismo da doença pode ser altamente eficaz.

Tabela 11.1 Doenças monogênicas sem deficiências no desenvolvimento e cognição levando à obesidade humana.

Gene	Proteína	Comentário
<i>LEP</i>	Leptina	Hormônio derivado do adipócito
<i>LEPR</i>	Receptor da leptina	Receptor para hormônio derivado do adipócito
<i>POMC</i>	Pró-opiomelanocortina	Neuropeptídio hipotalâmico
<i>PCSK1</i>	Proproteína convertase 1	Processa pró-peptidases (incluindo a POMC)

<i>MC4R</i>	Receptor de melanocortinas tipo 4	Receptor para produtos da POMC, tais como MSH- α e MSH- β
<i>SIM1</i>	Homólogo da <i>Drosophila single minded</i>	Fator de transcrição necessário para desenvolvimento hipotalâmico

POMC: pró-opiomelanocortina; MSH- α : hormônio estimulador de melanócitos alfa; MSH- β : hormônio estimulador de melanócitos beta.

A maioria das causas de obesidade monogênica humana parece atuar por meio do aumento do ponto de ajuste (*set point*) em que a adiposidade corporal se estabiliza no indivíduo. Indivíduos com mutações da leptina, do receptor de leptina e do MC4R, por exemplo, tornam-se obesos em tenra idade e permanecem obesos graves, mas não necessariamente cada vez mais obesos ao longo de suas vidas. Outros indivíduos, gradual e progressivamente tornam-se mais gravemente obesos ao longo do tempo, aventando-se a hipótese da ocorrência de um transtorno neurológico progressivo na qual um sistema adipostático degenera gradualmente.

Apesar dos avanços recentes na genética molecular da obesidade, as variações detectadas até agora explicam apenas uma fração muito pequena da participação da genética nestas doenças.

A seguir serão detalhados os fenótipos decorrentes de mutações nos genes associados à obesidade grave.

► Deficiência de leptina

As primeiras documentações da importância de fatores sinalizadores de fome e saciedade foram observadas em experimentos de parabiose em camundongos ob/ob e db/db. O cruzamento da circulação destes dois animais tornou possível que fatores de saciedade na ocasião ainda não conhecidos passassem da circulação de um para a circulação do outro camundongo. Na ocasião foi postulada a existência de um hormônio circulante indutor de saciedade e de seu receptor, confirmado-se após cerca de duas décadas, com a clonagem dos genes ob e db e a caracterização de seus produtos, a proteína ob, depois cunhados de leptina e receptor da leptina, respectivamente.

A ausência ou a redução de leptina desencadeia várias respostas neuroendócrinas que conservam energia, quando a disponibilidade de comida é reduzida. Camundongos

portadores das mutações ob e db apresentam fenótipos idênticos, caracterizados por obesidade de início precoce, hiperfagia, baixa temperatura central, resistência à insulina (RI) e suscetibilidade a DM2. A mutação ob provoca ausência de produção de leptina.

Apenas 13 indivíduos foram descritos com mutações no gene da leptina (LEP). As mutações foram do tipo *missense* (R105W e N103 K) e uma deleção (DG133), esta levando a um *frameshift* que implica a produção de uma leptina truncada, com uma região C-terminal aberrante. Pacientes com mutações no LEP são de origem paquistanesa, turca ou egípcia, com histórico de casamentos consanguíneos na família, manifestando a exuberância clínica da deficiência da leptina quando apresentam mutação em homozigose. Classicamente, o fenótipo é caracterizado por obesidade precoce grave associada a hiperfagia marcante e ausência de desenvolvimento puberal decorrente de hipogonadismo hipogonadotrófico, por deficiência de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Além do setor gonadotrófico, também foi verificada resposta deficiente do hormônio de crescimento ao estímulo com hipoglicemia, embora a estatura fosse normal. A resposta do hormônio tireoestimulante (TSH) ao estímulo com hormônio liberador de tireotrofina (TRH) foi característica de hipotireoidismo hipotalâmico. Com relação ao setor corticotrófico, em alguns pacientes foi observada elevação de cortisol e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), com alteração do ritmo de secreção deste hormônio. Em alguns pacientes do sexo masculino foi observada osteopenia, achado distinto dos pacientes obesos, e os níveis de paratormônio estavam elevados ou no limite superior da normalidade. A leptina participa da modulação da resposta imune de células T e a deficiência de leptina nestes pacientes está associada a uma diminuição da resposta imune, com maior risco de infecções. A administração subcutânea de leptina por mais de 4 anos teve efeitos extremamente benéficos nas múltiplas anormalidades associadas à deficiência de leptina congênita humana. Os familiares heterozigotos apresentavam níveis subnormais de leptina, prevalência de obesidade maior do que a esperada e porcentagem de gordura corporal maior do que os controles pareados da mesma etnia.

► Deficiência do receptor de leptina

A mutação db em camundongos é a substituição de uma única base no gene do receptor

da leptina, que desarranja a sua estrutura normal. Essa mutação altera o local de *splice* e cria um transcrito com um códon de parada prematuro, ocorrendo perda do *motif* C-terminal intracelular, que é crítico para a ativação da tirosinoquinase. Diferentes mutações do gene do receptor da leptina também foram identificadas em dois modelos de obesidade em ratos, o rato Zucker (mutação fa/fa) e o rato Koletsky (mutação f/f). As mutações nestes murinos ocorrem no domínio extracelular do receptor da leptina, que resulta em redução da expressão do receptor na superfície celular levando a diminuição da sinalização leptinérgica. É interessante que o fenótipo desses dois animais caracteriza-se, além do fenótipo do camundongo db/db, por dislipidemia (Zucker) e por hipertensão (Koletsky).

No ser humano, mutações no gene do receptor da leptina (*LEPR*) ocorrem em uma frequência de 3% em indivíduos com obesidade mórbida de início precoce. Clinicamente tais mutações também se manifestam por obesidade grave pouco após o nascimento, ausência de puberdade espontânea, semelhante ao que ocorre nos indivíduos com deficiência de leptina. O primeiro paciente descrito com mutação no *LEPR* apresentava níveis elevados de leptina, uma vez que a mutação levava à formação de uma proteína truncada, ficando circulante e resultando em níveis desproporcionalmente elevados de leptina sérica. Subsequentemente, outras mutações no *LEPR* foram descritas, e, diferentemente da primeira, os pacientes não apresentaram valores séricos de leptina diferentes de outros pacientes com grau semelhante de obesidade. Assim, valores de leptina muito elevados são sugestivos de alterações no receptor, mas valores normais não excluem esta possibilidade.

O quadro clínico é semelhante ao dos pacientes com deficiência de leptina, sendo marcado por obesidade grave e precoce. Durante a infância e adolescência eles apresentam estatura elevada, mas pela ausência do estirão puberal, em virtude do hipogonadismo hipogonadotrófico, a estatura final é baixa. Indivíduos do sexo feminino apresentam desenvolvimento uterino e até ciclos menstruais irregulares de aparecimento tardio, o que pode ser atribuído à atividade da aromatase no tecido adiposo abundante, mas alguma atividade do eixo gonadotrófico é observada na fase folicular com níveis normais de hormônios foliculoestimulante (FSH) e luteinizante (LH). O eixo tireotrófico foi normal nos pacientes. A hiperinsulinemia observada nos pacientes é proporcional ao grau de adiposidade, e DM2 ocorre nos pacientes com mais idade. Nestes indivíduos ocorre maior número de infecções, principalmente

respiratórias, e observa-se diminuição das células T CD4+ e maior resposta das células b. Os indivíduos heterozigotos apresentam maior percentual de massa adiposa que os controles.

► Deficiência da via melanocortinérgica | Pró-opiomelanocortina, receptor de melanocortinas tipo 4, carboxipeptidase E e pró-hormônio convertase 1

A pró-opiomelanocortina (POMC) é a molécula precursora de uma série de hormônios do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal após processamento pós-transcrição. É o caso do hormônio estimulador de melanócitos- α (MSH- α), do ACTH e da β -endorfina. Esses neuropeptídios derivados da POMC são agonistas fisiológicos do receptor de melanocortinas tipo 4 (MC4R). Normalmente, a síntese hipotalâmica de MSH- α é estimulada pelo aumento do nível de leptina e o sinal produzido pela sua ligação ao MC4R promove gasto energético e redução da ingestão de alimento.

As primeiras mutações do gene da *POMC* foram identificadas em dois pacientes sem parentesco. Um paciente era um homozigoto composto para duas mutações no exón 3. Uma troca G por T no alelo paterno do nucleotídio 7013 (G7013T) resultou em interrupção prematura no códon 79, que acarreta completa ausência de ACTH, MSH- α e β -endorfina. No alelo materno, a deleção de 1 pb (C7133D) leva a uma mutação em *frameshift* que provoca a perda do domínio de ligação ao receptor do ACTH e MSH- α . No irmão desse paciente foi encontrada heterozigose composta. Ele morreu aos 7 meses de idade de insuficiência hepática seguida de colestase causada por insuficiência adrenal por hipoplasia bilateral. Um segundo paciente era homozigoto para uma troca no nucleotídio 3804 (C3804A) no exón 2, que abole a translação da POMC. Ambos desenvolveram obesidade precoce com hiperfagia e exibiam sintomas compatíveis com a ausência dos neuropeptídios derivados do gene POMC. A ausência de MSH- α era responsável pela obesidade, assim como pela alteração da pigmentação e cabelos ruivos (ausência do ligante do receptor MC1R na pele). Esta característica fenotípica não é observada em 100% das mutações descritas. Além disso, a falta de ACTH, ligante do MC3R, acarretava insuficiência adrenal. Embora mutações espontâneas não tenham sido documentadas em roedores, experimentos com *knock-out* do gene *POMC* confirmaram a função das melanocortinas na homeostase energética.

As primeiras mutações do gene *MC4R* foram descritas em 1998 em alguns pacientes obesos. Dois grupos documentaram mutações em *frameshift* em heterozigose cossegregadas de maneira dominante, com obesidade precoce grave. Posteriormente, mais de 30 mutações diferentes, incluindo mutações *missense*, *nonsense* e *frameshift* foram identificadas em franceses, ingleses, alemães, americanos, italianos e espanhóis, a maioria heterozigotos (apenas seis homozigotos e um heterozigoto composto). O *MC4R* é um receptor acoplado à proteína G com sete domínios transmembrana. Estudos funcionais mostraram que muitas das mutações *missense* e todas as 3 *frameshift* descritas levam à perda completa ou parcial da função do gene *MC4R*. As propriedades de sinalização dos receptores mutantes (determinadas em cultura de células) correlacionam-se a gravidade da obesidade, em 500 indivíduos com obesidade precoce grave, dos quais 29 tinham mutações do gene *MC4R*. Heterozigotos para mutações que aboliam a sinalização do receptor tinham IMC médio maior do que heterozigotos para mutações que provocavam inativação parcial do receptor; homozigotos para as mutações apresentavam fenótipo mais grave do que heterozigotos, e esses achados indicam que a obesidade resultante de mutações do *MC4R* está associada a um padrão codominante de herança, similar às formas mais comuns de obesidade, diferentemente das doenças monogênicas previamente descritas. A frequência das mutações no *MC4R* varia de 0,5% a mais de 4%, possivelmente por diferentes prevalências em diferentes grupos étnicos e por variações na idade de início da obesidade e gravidade da obesidade da população estudada.

Um processamento defeituoso da POMC é a causa da obesidade no camundongo *fat*. A mutação *fat* é inativa o gene codificador da carboxipeptidase E (Cpe). Essa enzima é necessária para a quebra da porção C-terminal de muitos pró-hormônios e pró-neuropeptídios, como proinsulina, pró-NPY, pró-gonadotrofinas e POMC. A mutação *fat* codifica uma Cpe não funcional, com consequente secreção de precursores incompletamente processados destituídos da atividade biológica dos peptídios normais. O camundongo *fat*, portanto, exibe doenças endócrinas múltiplas, incluindo hiperinsulinemia, infertilidade e hipoadrenalinismo, bem como obesidade de início mais tardio devido à falta de MSH- α .

Não há documentação de síndromes causadas por mutações no gene Cpe em seres humanos. Porém, foram descritas mutações no gene da pró-hormônio convertase 1

(*PCSK1*). Do mesmo modo que a Cpe, a *PCSK1* está envolvida no processamento de pró-hormônios e pró-neuropeptídios. Foram descritas mutações em uma família, na qual uma mulher com obesidade grave desde a infância e intolerância à glicose tinha heterozigose composta para duas mutações no gene *PCSK1*. Uma mutação era uma substituição Gly483Arg e a segunda era uma troca A por C próxima do local doador de *splice* que resultava em perda do exón 5 e criação de um códon de parada precoce no domínio catalítico da enzima. Três dos seus quatro filhos (sem manifestações clínicas) tinham a mutação missense Gly483Arg, e o quarto tinha a mutação no local de *splice*.

► Outras mutações

Em roedores existem outras mutações de gene único que causam obesidade e que foram descritas: genes agouti (Ay), mahogany (mg), tubby (tub), hormônio de crescimento (gh), receptor A da colecistocinina (Cckar) e lipin1 (lipin1). Até o momento da redação deste capítulo, mutações associadas à obesidade nos genes homólogos em seres humanos não foram descritas. Recentemente uma deleção de cerca de 593 kb no cromossomo 16 p11.2, com elevada penetrância, foi recentemente descrita associada a obesidade grave de início precoce e deficiência cognitiva.

► Genética molecular da obesidade comum

O objetivo principal de identificar os genes responsáveis pela obesidade humana na população geral é proporcionar abordagens mais racionais para seu tratamento, seja por esclarecer a fisiopatologia subjacente ou estratificando os pacientes em grupos em que a eficácia dos diferentes tratamentos possa ser determinada. O sucesso desta abordagem tem sido limitado, em parte devido à complexidade subjacente, e em parte porque pode haver um grande número de genes com efeito relativamente pequeno.

As influências genéticas não se limitam à determinação de quadros de obesidade grave, mas também influenciam o peso corporal de maneira consistente com perfil de herança poligênica. Os determinantes genéticos de variação interindividual na massa de gordura corporal tendem a ser múltiplos, a interagir entre si e determinar um efeito moderado. Devido a essa complexidade, a busca de variações genéticas que predisponham à obesidade comum tem sido um trabalho desafiador.

Características como medidas antropométricas, IMC, massa gorda e/ou sua distribuição são analisadas nos estudos. A análise destas características relacionando-as com genes denominados candidatos é refinada quando se observa a relação funcional do gene em estudo. Assim, uma variação genética que influenciaria a função dos receptores beta-adrenérgicos pode ser mais facilmente identificada se a TMB foi estudada como variável desfecho.

Os primeiros estudos desenvolvidos foram os estudos de ligação, nos quais são identificadas as regiões do genoma que cossegregam com a doença na família. Eles consistem em uma varredura do genoma por meio do uso de marcadores genéticos previamente conhecidos e em intervalos relativamente constantes ao longo de todo o genoma. Os marcadores mais utilizados são os microssatélites, que podem abranger de 2 até 15 ou 20 alelos. Tais varreduras são complicadas pelo fato de que em vez de um, devem ser realizados múltiplos testes para que todo o genoma seja rastreado. Por isso, os estudos de ligação têm sido técnicas extremamente poderosas para a identificação de defeitos genéticos causadores de doenças monogênicas, mas sua utilidade na identificação de regiões cromossômicas contendo genes de suscetibilidade para doenças complexas não é tão precisa, dada a falta de padrões claros de herança e as múltiplas influências genéticas e ambientais que as caracterizem. Mesmo assim, a identificação de uma região genômica que cossegregate com a doença ou com uma característica quantitativa, indicando um novo gene candidato, faz este tipo de estudo ser mais útil que os estudos de associação. Vários *loci* foram identificados com evidência positiva para ligação com obesidade. Em dois estudos, um realizado em americanos de origem mexicana e o outro em pares de irmãos franceses, foi encontrada uma ligação significativa dos níveis de leptina ao cromossomo 2p21. No estudo americano também foi encontrada evidência sugestiva de ligação de quantidade de massa adiposa a esta mesma localização, enquanto no estudo francês não foi encontrado qualquer indício de ligação com o IMC. A possível importância desta região é reforçada por um estudo em afro-americanos, que também mostrou ligação com os níveis de leptina nesta população. Esta região do cromossomo 2 inclui o gene da POMC, no qual mutações com perda de função têm sido identificadas, como causa de obesidade monogênica, conforme descrito anteriormente. Outras regiões sugestivas de ligação descritas estão na Tabela 11.2.

Os estudos de associação genética avaliam correlações entre variações genéticas em um local polimórfico e um fenótipo ou característica de interesse, analisando indivíduos geneticamente não relacionados. Essas variações podem estar diretamente envolvidas na predisposição à doença ou indiretamente envolvidas por meio de desequilíbrio de ligação com variações patogênicas nas proximidades. Até o momento, os estudos de associação têm sido largamente restritos às variações em genes candidatos que promoveriam o desenvolvimento da obesidade, por exemplo, por meio do aumento do aporte calórico ou da diminuição do gasto energético. Esta estratégia tem sido amplamente utilizada na genética da obesidade, mas apresenta algumas falhas que incluem a incerteza de que os indivíduos realmente não sejam geneticamente relacionados, e assim, a variação genética seja mais relacionada com um *background* genético que com a característica em estudo. Além disso, muitos estudos de associação apresentam baixo poder estatístico, e ainda há um viés de publicação para a comunicação de resultados positivos, o que tende a exagerar a validação da informação ou a força de uma associação. Muitos destes problemas são exemplificados por estudos de um polimorfismo comum no receptor b3-adrenérgico. Apesar da realização de mais de 40 estudos de associação, envolvendo mais de 7 mil indivíduos, os resultados têm sido marcadamente inconsistentes. Os principais genes com estudos de associação em obesidade e as variáveis fenotípicas analisadas estão relacionados na Tabela 11.3.

Tabela 11.2 Genes candidatos identificados em estudos de ligação genética.

Gene	Localização	População	Variável fenotípica	Escore LOD
<i>POMC</i>	2p	Americanos de origem mexicana	Leptina sérica	4,95
<i>POMC</i>	2p	Pares de irmãos franceses	Leptina sérica	2,68
?	10p	Pares de irmãos franceses	IMC	4,85
<i>CART</i>	5p	Pares de irmãos franceses	Leptina sérica	3,0
?	11q	Índios Pima	Gordura corporal	2,8
?	11q	Índios Pima	IMC	3,5

<i>ASIP GNAS1</i> <i>CEBP-B</i>	20q	Americanos caucasianos	IMC e gordura corporal	3,1
------------------------------------	-----	------------------------	------------------------	-----

IMC: índice de massa corporal; LOD: *logarithm (base 10) of odds* (logarítmico [base 10] de chances); ?: gene não identificado nesse locus.

► Estudos de associação e rastreamento do genoma

Os estudos de associação e rastreamento do genoma (*genome wide association*, GWA) consistem na varredura de milhares (até mais de 500 mil) de polimorfismos de um único nucleotídio (SNPs) em um único experimento, o que facilita o estudo de um número maior de indivíduos, conferindo elevado poder estatístico a eles. Tais estudos começam a identificar variações genéticas que estão subjacentes a diferenças de adiposidade na população. A ausência de SNPs já conhecidos em genes como *LEPR* e *POMC*, bem como a identificação de outros em genes de efeito biológico indefinido tem sido uma constante nos estudos de GWA. O SNP rs9939609 no primeiro ítron do gene *FTO* (*fat mass-associated*) foi o primeiro a emergir como inequivocamente associado à obesidade humana. O *FTO* é altamente expresso no hipotálamo, onde sua expressão é regulada pela alimentação e representa um desafio, já que a associação genética é conhecida, mas não é, todavia, compreendida a biologia subjacente a essa associação. Indivíduos portadores de SNPs com alto risco de desenvolvimento de obesidade apresentam consistentemente aumento de apetite e, assim, parece claro que, como nas doenças monogênicas, o mecanismo subjacente a esta variação genética comum na adiposidade humana sugira fundamentar-se principalmente na ingestão de energia. Não obstante, existem achados que sugerem que o *FTO* possa ter outras implicações. Ratos com deleção gênica do *FTO* são pequenos e têm aumento de gasto energético. Apesar de ter sido demonstrado que o *FTO* codifica uma dioxigenase com capacidade de desmetilar o DNA *in vitro*, não é conhecido o seu substrato fisiológico nem como essa função enzimática está ligada ao seu papel na regulação do balanço de energia.

Tabela 11.3 Principais genes com estudos de associação em obesidade e as variáveis fenotípicas analisadas.

Gene	Localização	Proteína	Variável fenotípica relacionada

LEPR	1p31	Receptor de leptina	Percentual de gordura, percentual de massa livre de gordura em indivíduos com sobrepeso, obesidade mórbida em crianças, IMC, diâmetro abdominal sagital, gordura abdominal total e subcutânea, leptina sérica Leptina sérica em americanos de origem mexicana e em crianças obesas
POMC	2p23.3	Pró-opiomelanocortina	Leptina sérica em americanos de origem mexicana e em crianças obesas
GHRL	3p26-p25	Ghrelina	Obesidade
NPY5R	4q31-q32	Receptor de neuropeptídio Y tipo 5	Obesidade mórbida em índios Pima
CART	5q	Transcrito regulado por cocaína e anfetamina	Relação cintura-quadril
MC4R	18q22	Receptor de melanocortinas tipo 4	Percentual de gordura, percentual de massa livre de gordura
CCKAR	4p15.2-p15.1	Receptor de colecistocinina tipo A	Percentual de gordura e leptina sérica
ADRB2	5q31-q32	Receptor β2-adrenérgico	IMC, massa adiposa, volume de adipócito, circunferência abdominal, circunferência de quadril, relação cintura-quadril, leptina sérica
PPARG	3p25	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma γ	Leptina sérica, IMC, massa adiposa, massa magra, circunferência abdominal, circunferência de quadril, obesidade mórbida de início precoce, aumento de peso em dez anos
GCCR	5q31-q32	Receptor de glicocorticoide	Obesidade visceral em indivíduos magros, IMC, diâmetro sagital abdominal, leptina sérica e relação cintura-quadril

IMC: índice de massa corporal.

O segundo SNP rs17782313 de risco para obesidade encontra-se no cromossomo 18, sendo o *MC4R* o seu gene mais próximo. A associação deste SNP a estatura e

ingestão de alimentos é uma reminiscência do fenótipo de deficiência grave de MC4R encontrado nos camundongos Agouti e sugere que o SNP pode, de fato, estar em funcionamento por meio de um efeito sobre o *MC4R*. Muitos dos SNPs fortemente associados à obesidade identificados estão localizados junto de genes conhecidos e expressos no sistema nervoso central (SNC), onde se relacionam com plasticidade sináptica e vias glutamatérgicas que se modificam com alimentação.

Atualmente 97 *loci* relacionados com a obesidade foram identificados. A Tabela 11.4 lista a localização cromossômica dos genes relacionados com os SNPs identificados.

Algumas diferenças de efeito de SNPs entre gêneros e origem étnica começam a ser relatadas: os *loci* próximos aos genes *SEC16B* e *ZFP64* têm maior efeito nas mulheres e dois SNPs próximos aos genes *NEGR1* e *PRKD1* exercem efeitos diferentes entre indivíduos de origem europeia e africana, enquanto outro próximo ao *GBE1* difere entre europeus e asiáticos.

O rs11727676 observado próximo ao gene *HHIP*, que está associado a maior IMC, implica menor risco de DM2 e maiores níveis de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Da mesma maneira, o SNP rs2176040, próximo aos genes *LOC646736* e *IRS1*, também está relacionado com melhor perfil metabólico (menores níveis de triglicerídios e glicemia de jejum, maiores níveis de adiponectina e colesterol HDL, redução do risco de doença arterial coronariana e nefropatia diabética). Tais achados indicam um aumento no IMC à custa de um predomínio de gordura subcutânea.

Os SNPs identificados nos GWAs interferem de modo heterogêneo no peso corporal. O SNP rs9939609 no gene associado a massa gorda e obesidade (*fat mass and obesity-associated gene* – FTO) é o mais estudado, mais relacionado com a obesidade e o que confere maior impacto no peso corporal. Estima-se que o rs9939609 implique aumento de 1,1 kg no peso corporal de um indivíduo adulto. O impacto de SNPs no peso corporal, assim como as funções dos genes relacionados, está apresentado na Tabela 11.5.

Tabela 11.4 Localização cromossômica de genes próximos a SNPs relacionados com a obesidade em 97 *loci* identificados nos estudos de associação e rastreamento do genoma.

Cromossomo	Genes relacionados com os SNPs associados à obesidade
1	<i>NEGR1, SEC16B, FPGT-TNNI3 K, GNAT2, AMPD2, PTBP2, FUBP1, USP33, AGBL4, NAV1, ELAVL4</i>
2	<i>TMEM18, LRP1B, POMC, NCOA1, ADCY3, LICO1122, ERBB4, KCNN3, UBE2E3, EHBPI, LOC646736, IRS1</i>
3	<i>CADM2, ETV5, FIHT, RASA2, RARB, GBEB1</i>
4	<i>GNPDA2, GABRG1, SLC39A8, NUP54 SCARB2, HHIP</i>
5	<i>POC5, HMGCR, COL4A3BP</i>
6	<i>SNRPC, C6orf106, TFAP2B, PARK2, FOXO3, HSS00296402, TDRG1, LRFN2</i>
7	<i>HIP1, PMS2 L3, PMS2 P5, WBSCR16, PMS2 L11</i>
8	<i>HNF4 G, RALYL</i>
9	<i>LINGO2, TLR4, C9orf93, LMX1B, EPB41 L4B, C9orf4</i>
10	<i>TCF7 L2, HIF1AN, NT5C2, CYP17A1, SFXN2, GRID1,</i>
11	<i>LGR4, LIN7C, BDNF, TRIM66, TUB, C1QTNF4, SPI1, CELF1, CADM1, HSD17B12</i>
12	<i>BCDIN3D, FAIM2, CLIP1</i>
13	<i>OLFM4, MTIF3, GTF3A</i>
14	<i>PRKD1, NRXN3, STXBP6</i>
15	<i>MAP2 K5, LBXCOR1 SCG3, DMXL2</i>
16	<i>FTO, SH2B1, APOBR, ATXN2L, SBK1, SULT1A2, TUFM, IQCK, GPRC5B, NLRC3, KAT8, ZNF646, VKORRC1, ZNF668, STX1B, FBXL19, SBK1, APOBR,</i>
17	<i>RPTOR, PABEP1</i>
18	<i>MC4R, NPC1, C18orf8, GRP</i>
19	<i>KCTD15, QPCTL, GIPR, ZC3H4, TOMM40, APOE, APOC1, GDF15, PGPEP1</i>

SNP: polimorfismo de nucleotídio único.

■ Implicações clínicas da genética molecular

A leptina é um tratamento resolutivo para um grupo muito raro de pacientes gravemente obesos com deficiência congênita de leptina. A deficiência de MC4R está presente em até 5% de um grupo de crianças gravemente obesas e tem sido argumentado que a determinação da sequência do *MC4R* deve ser uma parte rotineira da avaliação de qualquer criança com obesidade grave. Atualmente essa informação não levaria, obviamente, a uma terapia específica, mas é importante para os cuidadores, paciente e pais saber que existe uma base biológica poderosa promotora de ganho de peso e todo o sucesso da dieta e do exercício em reduzir o ganho de peso deve ser visto como uma conquista. Boa parte desses pacientes provavelmente é submetida à cirurgia bariátrica na idade adulta.

Considerações finais

É inequívoco que em sociedades em que as calorias são de acesso dispendioso e árduo e muita atividade física é desperdiçada para adquiri-las, obesidade e DM2 são incomuns. É difícil refutar a afirmação de que se as populações modernas voltassem a um estado primitivo em que o ser humano dependesse de caça e coleta, obesidade e diabetes não seriam as principais ameaças de saúde pública que hoje representam. Por outro lado, a carga genética que algumas pessoas recebem pode ser tão adversa que seriam suscetíveis a sofrer doenças metabólicas apesar de seus maiores esforços para evitá-las. A genética molecular humana tornou possível que fossem identificados subconjuntos significativos de pacientes com obesidade e/ou diabetes, em que os fatores biológicos intrínsecos têm um papel extraordinário, e alguns pacientes com estes subtipos apresentam respostas terapêuticas benéficas para intervenções específicas direcionadas ao mecanismo subjacente. É provável que esses fatores tenham papel contínuo na dissecção fisiopatológica e na validação de alvos terapêuticos para formas mais comuns de doenças metabólicas.

Tabela 11.5 Função de genes relacionados com SNPs associados à obesidade que apresentam maior impacto no peso corporal.

Gene	Função	Efeito no peso corporal (kg)*
<i>FTO</i> <i>Fat mass and obesity-</i>	Dioxigenase que repara DNA e RNA por	1,1

<i>associated</i>	desmetilação oxidativa	
<i>MC4R</i> Receptor de melanocortina 4	Receptor acoplado a proteína G ativado por ACTH e MSH (α , β e γ) que leva à redução do apetite	0,7
<i>TMEM18</i> Proteína transmembrana 18	Repressão de transcrição	0,9
<i>SEC16B</i> SEC16 homólogo B (<i>S. cerevisiae</i>)	Participa na transcrição e na exportação de proteínas do retículo endoplasmático	0,7
<i>BDNF</i> Fator neurotrófico derivado do cérebro	Participa da diferenciação neuronal, crescimento axônico, modulação da morfologia dendrítica e regula a transmissão e plasticidade sináptica	0,6
<i>SLC39A8</i> Família de carreador de soluto 39, membro 8	Transportador de zinco	0,6
<i>GNPDA2</i> Glicosamina-6-fosfato 2-desaminase	Catalisa a conversão de D-glicosamina-6-fosfato em D-frutose-6-fosfato e amônia	0,5
<i>GPRC5B</i> Receptor acoplado à proteína G, família C, grupo 1, membro B	Desconhecida	0,5

*Aumento no peso corporal em indivíduo adulto com altura de 1,70 m. ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; MSH: hormônio estimulador de melanócitos; SNP: polimorfismo de nucleotídio único.

Bibliografia recomendada

- Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006; 7:125-48.
- Cecil JE *et al.* An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2558-66.
- Clement K *et al.* A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998; 392: 398-401.
- Dina C *et al.* Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult

- obesity. *Nature Genet.* 2007; 39:724-6.
- Farooqi IS *et al.* Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002; 110: 1093-103.
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003; 348(12):1085-95.
- Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S *et al.* Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med.* 2007; 356(3):237-47.
- Fischer J *et al.* Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature.* 2009; 458: 894-8.
- Frayling TM *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007; 316: 889-94.
- Gerken T *et al.* The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate dependent nucleic acid demethylase. *Science.* 2007; 318: 1469-72.
- Holder JL, Jr Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 101-8.
- Huszar D *et al.* Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell.* 1997; 88: 131-41.
- Jackson RS *et al.* Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nature Genet.* 1997; 16: 303-6.
- Krakoff J *et al.* Lower metabolic rate in individuals heterozygous for either a frameshift or a functional missense MC4R variant. *Diabetes.* 2008; 57: 3267-72.
- Krude H *et al.* Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature Genet.* 1998; 19: 155-7.
- Lindgren CM *et al.* Genome-wide association scan meta-analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet.* 2009; 5:6: e100-508.
- Locke AE *et al.* Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature.* 2015 Feb 12;518(7538):197-206.
- Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Bes Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012 Apr;26(2):211-26.
- Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet.* 1997; 27: 325-51.
- Mancini MC. Endocrinologia molecular: Obesidade. In: Monte O, Longui CA, Callia LE, Kochi C., editores. *Endocrinologia para a pediatra.* 3 Ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 865-81.
- Mazen I, El-Gammal M, Abdel-Hamid M, Amr K. A novel homozygous missense mutation of the leptin gene (N103 K) in an obese Egyptian patient. *Molecular Genetics*

- and Metabolism. 2009; 97:305-8.
- Montague CT *et al.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans. *Nature*. 1997; 387: 903-8.
- Nogueiras R *et al.* The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. *J Clin Invest*. 2007; 117: 3475-88.
- O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature*. 2009; 462: 307-14.
- O'Rahilly S, Farooqi IS. Human obesity: a heritable neurobehavioral disorder that is highly sensitive to environmental conditions. *Diabetes*. 2008; 57: 2905-10.
- O'Rahilly S, Farooqi IS. The genetics of obesity in humans. In: Endotext.com Chapter 8. 2005. Disponível em: <http://www.endotext.org/obesity/obesity8/obesityframe8.htm>. Acesso em: 23/03/2010.
- Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of type I (noninsulindependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance – a population-based twin study. *Diabetologia*. 1999; 42: 139-45.
- Qi L, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Hum Mol Genet*. 2008; 17: 3502-08.
- Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4F is associated with a dominant form of obesity. *Nature Genet*. 1998; 20: 113-14.
- Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 398-404.
- Wild S *et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1047-53.
- Willer CJ *et al.* Six new *loci* associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genet*. 2009; 41: 25-34.
- Yeo GS *et al.* A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nature Genet*. 1998; 20: 111-12.
- Zhang Y *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372: 425-32.

Importância da Nutrição Perinatal no Desenvolvimento da Obesidade e da Síndrome Metabólica

Sandra Lopes de Souza, Carol Gois Leandro e Raul Manhães de Castro

Introdução

Milênios de seleção natural contribuíram para a construção de complexos mecanismos fisiológicos para assegurar a adaptabilidade do homem aos desafios do meio ambiente. Nesse contexto, a nutrição foi e é característica imanente da existência humana. No entanto, aparentemente, o homem enquanto espécie demonstra não estar estrutural e metabolicamente preparado para enfrentar a transição alimentar, fruto de sua própria ação sobre o meio. Em uma abordagem para o quadro geral de entendimento das causas da obesidade e da síndrome metabólica (SM) nesse mamífero singular, é imprescindível analisar a pressão evolutiva exercida pela nutrição durante a história da espécie humana. O resultado da incompatibilidade entre os padrões dietéticos modernos e o tipo de dieta que nossa espécie desenvolveu para se alimentar como caçadores-coletores pré-históricos promove, agora, a prevalência de obesidade e SM (Figura 12.1). O sobrepeso e a obesidade são caracterizados por acúmulo anormal ou excessivo da reserva natural de gordura do indivíduo. Essas condições representam risco para a saúde, e, atualmente, têm contribuído para o aumento da taxa de mortalidade no mundo. Além disso, figuram como importantes problemas de natureza estética e psicológica. A associação do sobrepeso à resistência à insulina (RI), à hiperinsulinemia, à hipertensão (HA), ao aumento de VLDL-colesterol, triglicerídeos (TG), à diminuição de HDL-colesterol, à obesidade abdominal, à microalbuminúria, à

hipercoagulabilidade, correlacionados são denominados SM. Nesse particular, várias doenças crônicas, como diabetes *mellitus* (DM), doenças cardiovasculares (DCV) e câncer têm no sobre peso e na obesidade importantes fatores de risco. Assim sendo, a biologia evolutiva constitui uma área cujas novas descobertas possibilitam uma aproximação entre esta ciência e a medicina.

O estudo da evolução humana com base em evidências filogenéticas e comparativas demonstra amálgama indissolúvel entre a evolução natural e a cultural. O desenvolvimento do modo de vida cultural do nosso ancestral hominídeo criou um contexto específico de seleção, dentro do qual se exerceu sistemática pressão seletiva, favorecendo o comportamento cultural.

Constatam-se as consequências desta pressão não apenas no desenvolvimento do cérebro, mas também da inteligência. Em contraste com o padrão primata ancestral, verificam-se alterações gerais nas ligações socioafetivas, sobretudo no binômio mãe-filhote e, consequentemente, nas estratégias ontogenéticas de crescimento e desenvolvimento. Ao longo da evolução humana supõe-se ter havido uma juvenilização da espécie, por meio de um prolongamento do período perinatal e, além dessa, conservação no adulto de alguns traços restritos à infância no ancestral mais primitivo. A determinação de um controle genético possivelmente não excluiu os efeitos do ambiente e da experiência, podendo ter exercido papel regulador ou de potenciação e ter produzido sensibilidade diferencial aos estímulos, inclinações motivacionais particulares, pré-organização de processos fisiológicos e períodos de maior vulnerabilidade.

No ser humano, enquanto indivíduo, o período perinatal do desenvolvimento é extremamente preservado das possíveis agressões na estreita relação materno-infantil, mas também se revela muito sensível às mudanças ambientais, especialmente nutricionais. Os fatores materno-uterinos, tais como tamanho materno, idade materna, paridade e estado nutricional, influenciam os fetos humanos, os quais em geral não alcançam seu sumo potencial de crescimento. Nos seres humanos, em particular, influências ambientais atingem o feto pela relação maternoplacentária ou o recém-nascido por meio da lactação, promovendo adaptações fisiológicas que lhes aumentam a chance de sobrevida. Constituem o período perinatal: o início da gestação, da fertilização até a implantação do ovo, a organogênese, o desenvolvimento fetal e o

período neonatal. A relação fetoplacentária e o aleitamento materno são fatores do desenvolvimento do filhote humano. Portanto, em acometimentos multicausais como a obesidade e a SM também é crucial analisar o papel da nutrição no período perinatal. Analisar as relações multifatorias do binômio mãe-filhote. Essa é, sem dúvida, uma fase considerada extremamente crítica para o desenvolvimento do homem. Em uma perspectiva mais abrangente no estudo particular da obesidade, deve-se considerar: o ambiente evolucionário natural do homem em contraposição ao contemporâneo; o valor adaptativo dos traços físicos e psicológicos no ambiente natural, o que modifica a concepção de ajustamento e de patologia; a ligação entre fatores causais e funcionais; assim como intensificação dos estudos comparativos.

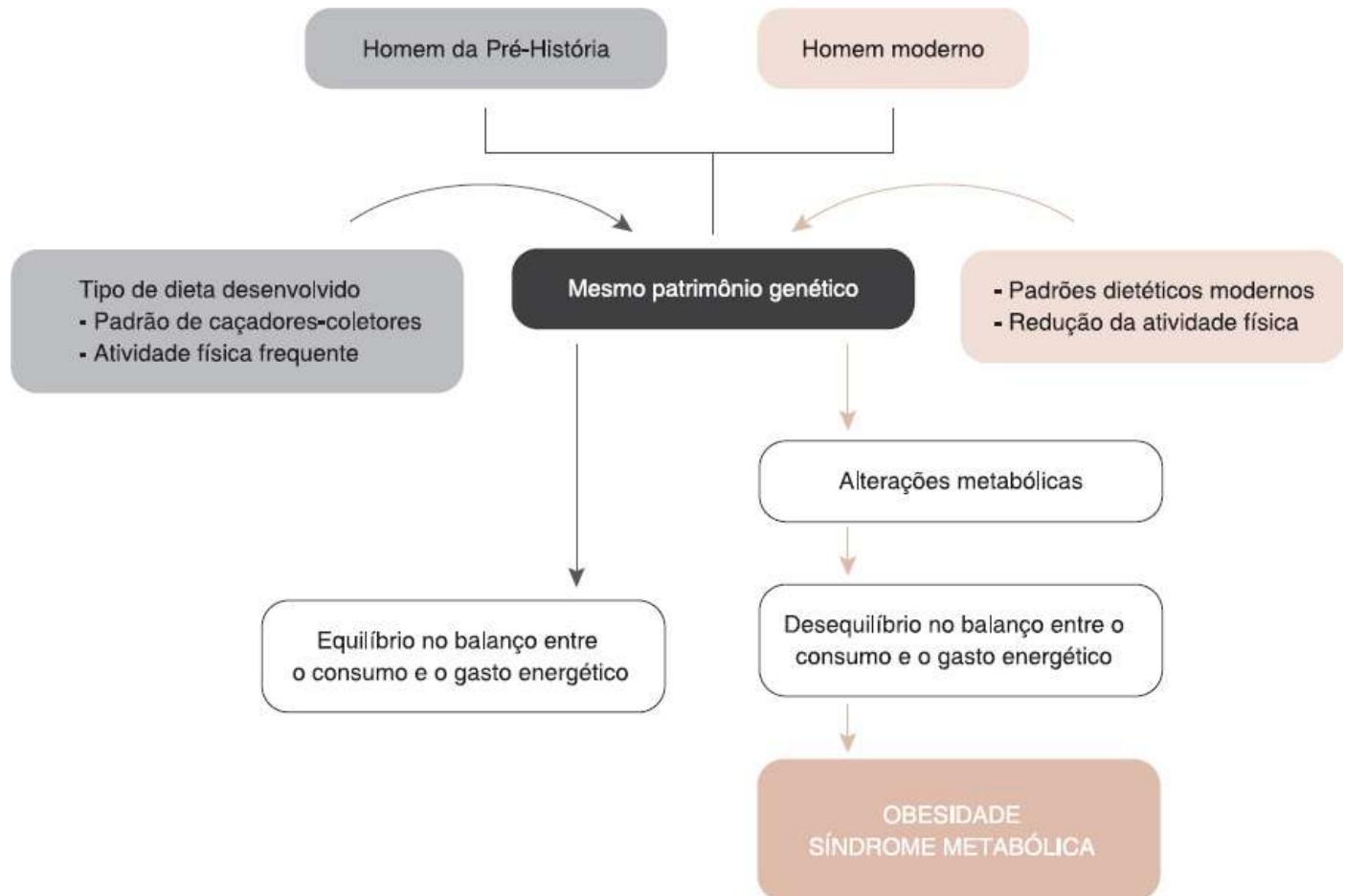


Figura 12.1 Relação entre os hábitos adquiridos durante a evolução humana e a obesidade e síndrome metabólica.

A alimentação humana variou muito no decorrer dos milênios, sobretudo após o advento da agricultura, e de modo espacialmente após a revolução industrial no século 19.

Atualmente, o homem moderno guarda quase exatamente o mesmo patrimônio genético e funções metabólicas que seu antepassado direto do paleolítico superior. Contudo, nos deparamos com o grande arsenal de alimentos planejados com a finalidade de uma segurança alimentar eficiente criada de maneira muito mais veloz que os mecanismos forjados na velocidade natural durante a evolução das espécies. A velocidade da evolução cultural no homem ultrapassou em muito aquela da sua evolução natural. O que antes demorávamos milhares de anos entre os ajustes ambientais e a disponibilidade de alimento, de cem anos até hoje, o avanço tecnológico vem modificando a relação do homem com o meio ambiente. No mundo moderno, portanto, a realidade é bem diferente dos nossos antepassados hominídeos. Hoje podemos conservar alimentos variados por dias, semanas, até anos. A publicidade, por vezes enganosa, nos incita a comer produtos altamente calóricos por preço razoável. Temos acesso quase imediato aos alimentos provenientes de áreas longínquas do planeta de diversos tipos e nacionalidades. Nossa cérebro, que fora condicionado em tempos de penúria, agora encontra fartura e o mecanismo evolucionário que selecionou seres humanos capazes de acumular gordura, orientação adequada no passado, volta-se contra nós. A inadequação entre a alimentação do homem moderno e suas possibilidades fisiológicas poderia explicar determinados transtornos patológicos e uma série de distúrbios metabólicos. Nossa fisiologia – ainda do paleolítico – combinada com abundância alimentar, redução surpreendente da atividade física, resultado de nossa capacidade cognitiva, está produzindo uma população com sobre peso e obesidade acometida da SM. É a denominada transição nutricional, ou seja, de uma sociedade de caçadores-coletores marcada por períodos de fome, nós passamos por revoluções agrícola e industrial que melhoraram a segurança alimentar, para uma sociedade moderna caracterizada por alimentos disponíveis livremente e de recuo nas atividades que implicam esforço físico. Nessa nova era o consumo de energia em algumas sociedades ultrapassou em muito o gasto de energia e, em contraste ao Paleolítico, durante o qual a atividade física regularmente consumia um sempre possível, mas raro, excesso de energia; esse ciclo crucial foi perdido. Esse processo de sobrecarga de gorduras reduz a flexibilidade metabólica e aumenta a taxa de degeneração de tecidos e órgãos, o que combinado com uma população envelhecida, está aumentando significativamente a carga de doenças não transmissíveis na população mundial. Reverter o processo é tarefa árdua e muitas vezes inglória. No entanto, é preciso estar

alerta. Os hábitos alimentares inadequados, o excesso de peso, a SM e a obesidade estão associados à diminuição da qualidade e da duração da vida. Felizmente, com base nos conhecimentos atuais, caminhamos na direção da proposição de dietas que supram as nossas necessidades, de acordo com nosso potencial fisiológico e com as características individuais, genéticas ou étnicas.

De fato, o aumento da incidência de obesidade e da SM no mundo, iniciado sobretudo nas últimas décadas do século passado, é consequência direta do consumo excessivo de alimentos combinado com crescente sedentarismo. Diversos fatores socioculturais levaram as sociedades humanas ao aumento do consumo médio de calorias. A população mundial aumentou o consumo de alimentos com elevada densidade energética tais como açúcar e gorduras saturadas, porém pobres em nutrientes plásticos e reguladores. O estilo de vida cada vez mais sedentário tem contribuído para o excesso de peso. Segundo o Relatório sobre Saúde no Mundo 2002 da Organização Mundial da Saúde (OMS), a causa de 1,9 milhão de óbitos por ano no mundo está relacionada com pouca atividade física. Estima-se que a falta de exercícios físicos seja responsável por 10% dos casos de câncer de mama e 16% dos casos de câncer de cólon e diabetes e 22% dos casos de doença cardíaca isquêmica. Contudo, essas evidências não são suficientes para explicar o aumento explosivo das taxas de obesidade no mundo. Atualmente, a SM é a principal causa das DCV. Embora existam poucos dados epidemiológicos, o 3º Censo de Saúde e Nutrição dos EUA sugere que cerca de 23,7% da população adulta naquele país são portadores da SM. Atualmente existe, no planeta, mais de um bilhão de pessoas com sobre peso. Segundo a OMS, 300 milhões dessas pessoas são obesas. Os estudos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) indicam o aumento do número de pessoas obesas no Brasil. No Brasil há cerca de 17 milhões de obesos, o que representa 9,6% da população. A OMS considera a obesidade um dos dez principais problemas de saúde pública do mundo, classificando-a como epidemia. O problema da obesidade não é trivial; outros fatores contemporâneos, dentre esses o estresse, também exacerbam os índices de sobre peso e obesidade.

Uma constatação preocupante, mas até certo ponto esclarecedora, é que no mundo um terço dos indivíduos obesos está em países em desenvolvimento. Nesses países, se verificava, até poucas décadas atrás, a prevalência da desnutrição perinatal. Há muito tempo tem sido apontada a relação entre a deficiência nutricional no período perinatal e

sua repercussão deletéria na vida adulta. Na década de 1960, pesquisadores demonstraram que as dimensões do corpo no adulto estavam relacionadas com o estado nutricional no período perinatal. A ideia dos períodos críticos de desenvolvimento ganhou grande destaque após observações experimentais e clínicas de sequelas duradouras ou mesmo irreversíveis da desnutrição perinatal sobre, por exemplo, o desenvolvimento e funcionamento do cérebro. Durante a ontogênese do sistema nervoso, as fases perinatal que envolvem processos de formação e diferenciação neuronal, sinaptogênese, multiplicação glial e mielinização são particularmente decisivas para a determinação das características morfofuncionais deste sistema no adulto. Nesta fase de rápida proliferação e diferenciação celular, as modificações ambientais, em especial as nutricionais, podem alterar aspectos relacionados com o desenvolvimento. Estudiosos têm reforçado por meio de achados experimentais e clínicos a ideia de período crítico de desenvolvimento, observando, por exemplo, efeitos irreversíveis de “agressões nutricionais” no período perinatal sobre a estrutura e função do cérebro adulto. Evidências epidemiológicas indicaram que a desnutrição no período perinatal predispõe o indivíduo adulto a uma série de doenças, como DM2 e HA. Nesses estudos, pessoas nascidas com baixo peso permaneceram biologicamente diferentes daquelas com peso adequado, de modo persistente, até a idade adulta. Outros estudos posteriores apontaram a associação entre baixo peso e alterações, tais como: padrão alterado de lipídios plasmáticos, redução da densidade óssea, respostas ao estresse diferenciadas, artérias menos elásticas, padrões de secreção hormonal específicos e maior incidência de depressão. Para uma possível explicação da associação entre agressões no período crítico do desenvolvimento e repercussões tardias, foi proposta a hipótese do fenótipo poupadour. Segundo essa proposição, o feto adapta seu organismo a um ambiente intrauterino adverso, ajustando-o para utilização reduzida de nutrientes plásticos e energéticos, garantindo sua sobrevivência. Esse processo adaptativo, todavia, levaria ao favorecimento metabólico de estruturas em detrimento de outras, conferindo alterações persistentes no crescimento e na função dos tecidos. A hipótese do fenótipo poupadour expande a ideia de período crítico do desenvolvimento e propõe um ordenamento do padrão metabólico do organismo, a partir de agressões nutricionais em períodos sensíveis e críticos do desenvolvimento. Esta hipótese fornece elementos para entender a origem de determinadas patologias, as quais tomaram proporções epidemiológicas. Do ponto de vista etiológico, traz a

reflexão sobre a plasticidade metabólica e todas suas possíveis consequências. A hipótese do fenótipo poupadour, embora preditiva em determinados aspectos, não explica acertos metabólicos duradouros que surgem em resposta a variações do ambiente fetal no período perinatal, também persistentes, porém sem aparente valor adaptativo. Atualmente, com os avanços na medicina e a redução das taxas de mortalidade no período perinatal entre os recém-nascidos pré-termo ou com baixo peso, constata-se em paralelo que ampliar a possibilidade de sobrevida também pode produzir consequências a longo prazo. Situações supostamente fisiológicas e adaptativas do binômio mãe-filho diante de condições ambientais adversas parece relacionarem-se com desfechos inusitados no futuro.

Em relação ao entendimento da função dos fatores genéticos e fenotípicos no desenvolvimento da saúde e da doença no ser humano, sobretudo associados às mudanças do ambiente nutricional, no século passado foram obtidos vários avanços nesses aspectos. Na década de 1930, durante estudos das taxas de mortalidade na Inglaterra e na Suécia, pesquisadores observaram que as condições ambientais durante o período perinatal e a infância são decisivas na sobrevida de cada geração. Um famoso estudo de 1976 constatou em uma população de 300 mil homens adultos, filhos de mulheres expostas a longo período de escassez alimentar durante o cerco alemão da Holanda, na Segunda Guerra Mundial, padrões distintos de composição corporal dependendo da idade de exposição à desnutrição durante a vida intrauterina. Caso a mãe tivesse sofrido desnutrição durante o último trimestre da gestação, havia baixa incidência de obesidade nos filhos; contudo, havia aumento se a desnutrição tivesse ocorrido no primeiro semestre. Em 1962 foi lançada a “hipótese do genótipo poupadour”, propondo que determinadas populações, devido a caracteres genéticos adquiridos por seleção natural, apresentavam maior propensão à RI. Mutação aleatória levaria a essa RI. Essa característica metabólica poderia conferir adaptabilidade benéfica àqueles indivíduos expostos aos ambientes com escassez alimentar. Por seleção natural, os indivíduos mais adaptados sobreviveriam com a consequente transmissão do referido caráter para as gerações seguintes. No entanto, evidências atuais sobre interações de gene e ambiente indicam que essas considerações sobre efeitos puramente genéticos e independentes do meio são desprovidas de dados experimentais ou clínicos. É evidente que o desequilíbrio metabólico que resulta em sobrepeso e obesidade é fruto da combinação tanto de fatores ambientais quanto

genéticos. Polimorfismos em diversos genes que controlam o apetite e o metabolismo predispõem à obesidade, mas a condição requer a disponibilidade de calorias em quantidades suficientes, e talvez outros fatores, para se desenvolver plenamente, certamente a influência ambiental. Portanto, interações de gene e ambiente são relações muito mais complexas que triviais, podendo persistir por várias gerações.

Estudos clínicos realizados em recém-nascido pré-termo concluíram que os efeitos do consumo de distintos tipos de dietas lácteas sobre diferentes consequências tardias, no crescimento somático, imune e no desenvolvimento neuropsicomotor, originaram o termo “programação” que se refere ao conceito no qual determinados estímulos ou insultos aplicados em um período crítico ou em alguma etapa sensível do desenvolvimento perinatal teriam efeitos duradouros ou persistentes sobre a estrutura ou função do organismo. Tomando-se o exemplo da desnutrição que incide no período perinatal, o organismo parece se adaptar à situação de restrição nutricional programando o metabolismo da insulina. E esta adaptação tende a aumentar sua aptidão para a continuidade posterior de um provável ambiente de nutrição restrita. As respostas adaptativas seriam assim “preditivas” e causariam uma alteração persistente do funcionamento do organismo e modificações nas interações do gene com seus produtos, provavelmente por meio de processos epigenéticos. Vale ressaltar que a epigenética é descrita como a ideia de que a experiência de um organismo e as influências ambientais podem fazer com que seus genes se expressem de maneira diferente. Refere-se a conjunto de fatores que atuam simultaneamente com a sequência de DNA na determinação da função genômica em eucariotos. A herança epigenética simplesmente altera a capacidade de um gene de ser manifestado ou silenciado em um descendente sem promover modificações na sequência do DNA propriamente dita. No entanto, o fenótipo não seria proveniente apenas de alterações na sequência dos seus nucleotídios. As evidências científicas sugerem então que a epigenética é uma ferramenta de adaptação a curto prazo, em relação à seleção natural, justamente por haver rapidez na adaptação do organismo provocada por alterações do ambiente (Figura 12.2).

Por serem aspectos essenciais para a sobrevivência do indivíduo se espera que a nutrição, o metabolismo, o crescimento, a reprodução e as respostas ao estresse sejam os mais facilmente passíveis de programação. O problema se torna aparente quando há a transição do ambiente nutricional escasso para um ambiente abundante. Assim, a

evolução de várias expressões fenotípicas, que representam condições, inclusive mórbidas, depende da suscetibilidade genética do indivíduo, da exposição aos fatores ambientais, assim como do período de ocorrência desses eventos. O período perinatal apresenta fases críticas caracterizadas por alta plasticidade; a exposição às mudanças drásticas pode ter consequências de ordem organizacional e produzir alterações duradouras ou irreversíveis no funcionamento do organismo. Decorrem desses achados algumas ideias já com determinada base experimental. Uma delas seria a hipótese de plasticidade interferindo na direção do desenvolvimento, ou seja, um genótipo originaria uma variedade de estados fisiológicos distintos em resposta a diferentes condições ambientais durante o desenvolvimento.

Por meio da genética molecular é possível testar as hipóteses das relações entre os indivíduos de uma população, entre distintas populações e a escala de suas histórias de vida, traçando, desta maneira, a filogenia. Durante a história humana, a seleção natural modulada pelas condições ambientais vigentes moldou as frequências genotípicas da população e, junto com outros mecanismos evolutivos, transformou a espécie humana, mantendo-a em uma via de seleção estabilizadora que desfavoreceu os indivíduos com fenótipos extremos. Nesse contexto, outro aspecto importante foi a adaptação, a seleção natural que levou a aumentar a frequência de alelos dos indivíduos que sobreviveram e se reproduziram melhor que outros em ambientes específicos. No passado (recente em termos evolutivos) não havia epidemia de obesidade e SM. No estudo do surgimento dessas patologias, é interessante analisar questões que procuram levar ao entendimento das características adaptativas do homem em relação ao seu ambiente. Estas investigações implicam explicações evolutivas do organismo humano e explicações dos mecanismos biológicos (estruturais, funcionais, bioquímicos e genéticos), para as quais as respostas resultam no conhecimento de como certas características têm conferido vantagens ou desvantagens adaptativas. Em qualquer das áreas específicas de interesse no estudo da importância da nutrição perinatal no desenvolvimento da obesidade e da SM, mesmo nos extremos da genética ou do ambientalismo, a natureza dos fenômenos exige uma perspectiva abrangente, mais plena, que nada mais é do que uma compreensão integrada dos efeitos dos fatores hereditários, ambientais e, inclusive culturais, com reconhecimento da complexidade e inseparabilidade entre eles.

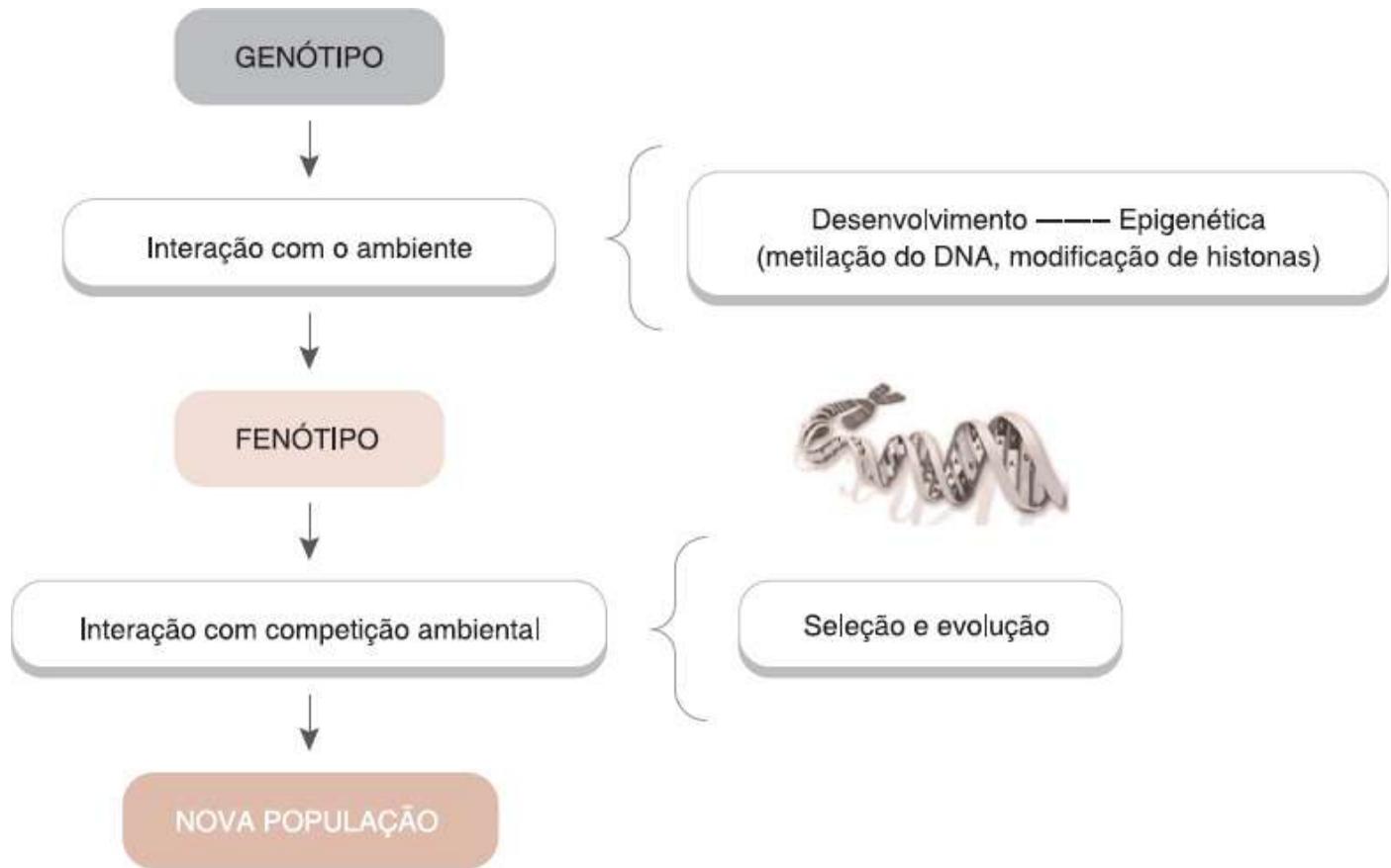


Figura 12.2 A epigenética como uma ferramenta evolutiva decorrente da experiência e interação do indivíduo com o meio ambiente.

Programação fetal e síndrome metabólica | Resistência à insulina e hipertensão

Como descrito anteriormente, a plasticidade durante o desenvolvimento é um processo em que fatores ambientais que atuam na janela crítica de crescimento e maturação de órgãos e sistemas (vida fetal, neonatal e primeira infância) ajustam a trajetória do desenvolvimento e alteram o fenótipo do indivíduo na vida adulta. Tais alterações parecem ser irreversíveis e são atribuídas, pelo menos em parte, aos processos epigenéticos do genoma fetal que estabelecem novos padrões de expressão de genes que alteram o estado metabólico, permanecendo até a vida adulta. A hipótese da origem perinatal de doenças da vida adulta propõe que a SM (DCV, DM2, dislipidemias obesidade e HA) também pode ter origem no período em que ocorrem esses ajustes durante o desenvolvimento, em resposta à desnutrição fetal e infantil.

Ao salientar essa hipótese, alguns estudos epidemiológicos demonstraram que o

peso ao nascer, um indicador do ambiente nutricional no período fetal, tem uma relação inversa com o aparecimento da SM na vida adulta. Em 1992, Hales e Barker avaliaram homens nascidos entre 1920-1930 na cidade de Hertfordshire (Inglaterra) cujo peso ao nascer e no primeiro ano de vida era conhecido. Do total de homens avaliados, os que apresentavam intolerância à insulina tinham tido baixo peso ao nascer ($< 2,5$ kg). A proporção de homens com intolerância à glicose foi de 26% (6/23) para aqueles que pesaram 8,16 kg ou menos no primeiro ano de vida e de 13% (3/24) para os que pesaram 12,25 kg ou mais no primeiro ano de vida. A pressão arterial foi inversamente relacionada com o peso ao nascer e fortemente relacionada com a concentração de glicose no plasma. Estudos recentes nos países em desenvolvimento demonstraram que os distúrbios no crescimento associados à desnutrição são paradoxalmente associados ao aumento do índice peso/altura. No Brasil, foi investigada a prevalência de obesidade e desnutrição em 535 famílias (2.411 indivíduos) de uma zona de baixa renda na cidade de São Paulo. Neste estudo houve 30% de prevalência de desnutrição infantil. A prevalência de obesidade foi de 6,4% em rapazes e de 8,7% em moças. A associação entre sobrepeso e deficiência no crescimento foi de 5,8% em rapazes e 6,8% para moças, ocorrendo relação forte entre peso/altura infantil e sobrepeso no adulto. Resultados similares foram observados em um estudo transversal, uma análise de transição nutricional em crianças das zonas rural e urbana da região Nordeste do Brasil.

As investigações sobre programação e o processo de aparecimento de doenças têm avançado por meio de estudos experimentais com modelo animal. Animais provindos de mães submetidas a uma dieta hipoproteica e/ou hipocalórica apresentam algumas alterações na vida adulta, dentre elas: deficiência na estrutura dos rins, aumento na pressão arterial, diminuição na secreção de insulina, intolerância à glicose, maior deposição de gordura nas vísceras, redução na expressão de receptores hepáticos para o glucagon, menor sensibilidade à insulina (SI) no músculo, resistência à ação antilipolítica da insulina em adipócitos e alterações na expressão gênica de peptídios em regiões do encéfalo envolvidos no controle alimentar. Em muitas instâncias, as alterações metabólicas e distúrbios associados têm uma origem endócrina (níveis circulantes de insulina, catecolaminas, cortisol e fatores de crescimento) e são acompanhadas pelas alterações na expressão de receptores hormonais em tecidos-chave do metabolismo tais como o fígado, o tecido adiposo e o músculo. Essas

informações fortalecem a hipótese da programação nutricional e fornecem dados para o entendimento dos mecanismos que afetam a estrutura e a função de órgãos de um indivíduo que foi suscetível a programação metabólica.

Estudos mais recentes demonstram que a adiposidade neonatal, as concentrações de leptina no cordão umbilical e a supernutrição materna são fortes indicadores do aparecimento das disfunções metabólicas em sua prole. Da mesma maneira, crianças de mães obesas ou expostas à hiperglicemia *in utero* (diabetes gestacional) também apresentam alto risco de DM2 quando adultas. Assim, as alterações na quantidade e na qualidade de nutrientes consumidos no período perinatal podem programar o indivíduo a obter um aumento ou propiciar a preservação dos estoques de gordura corporal ao longo da vida.

O feto se adapta a um ambiente intrauterino adverso otimizando a utilização do suprimento alterado de nutrientes para assegurar sua sobrevivência via redistribuição do fluxo de sangue a favor de órgãos vitais e alterações na produção de hormônios placentários e fetais que controlam o crescimento. Se a disponibilidade de nutriente é maior do que aquela predita no período pré-natal, a taxa de crescimento pós-natal pode extrapolar o ganho de peso normal (*catch up*) e ocorrer aumento de deposição de gordura que pode levar à RI e, certamente, o risco de desenvolver a SM e maior risco para doenças coronarianas. Em fetos com retardo de crescimento intrauterino (IURG), há redução no acúmulo de lipídios nos adipócitos. Entretanto, embora o percentual de gordura corporal esteja reduzido, o tecido adiposo visceral está aumentado. Crianças com IURG e que apresentaram um rápido *catch up* de crescimento na infância exibem maior distribuição de gordura centralizada, mesmo sem evidenciar obesidade. Mais interessante é que este tecido adiposo parece hiperresponsivo à ação das catecolaminas e precocemente resistente à insulina.

O mecanismo proposto parece estar relacionado com as alterações epigenéticas ocorridas na vida perinatal em órgãos-chave do metabolismo. Nos adipócitos, um dos fenômenos mais bem descritos refere-se ao polimorfismo do gene que codifica o receptor ativado pelos proliferadores de peroxissoma gama-2 (PPAR- γ 2). Nos adipócitos, o PPAR- γ 2 regula a expressão de numerosos genes envolvidos no metabolismo de lipídios, incluindo aP2, acetil-CoA sintetase e lipase de lipoproteína (LPL), e controla a expressão da proteína transportadora de ácidos graxos 1 (FATP-1)

e do CD36, ambos envolvidos na captação de lipídios pelos adipócitos. Em ratos, tem sido demonstrado que filhotes recém-nascidos provindos de mães desnutridas (50% de restrição da dieta recebida pelo controle *ad libitum*) apresentaram aumento da expressão de PPAR- γ 2 e diminuição na expressão da lipase dependente de hormônio. Aos 9 meses de idade, estes filhotes apresentaram aumento na expressão de fatores de transcrição lipogênicos e adipogênicos, e das enzimas LPL e ácido graxo sintase, levando à hipertrofia dos adipócitos.

Aumento no tecido adiposo visceral provoca RI, maior concentração plasmática de TG e ácidos graxos que são indicadores de risco aterogênico. Há também aumento da secreção de adipocinas indutoras de inflamação, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6), o fator transformador de crescimento β (TGF- β) e a adiponectina. Outras adipocinas liberadas pelos adipócitos estão envolvidas na regulação da pressão sanguínea (angiotensinogênio), homeostase vascular (inibidor do ativador de plasminogênio 1, PAI-1), angiogênese (fator de crescimento endotelial vascular, VEGF) e homeostase glicêmica (adiponectina). As adiponectinas estão associadas a maior SI e sua concentração é inversa à quantidade de gordura corporal total. Animais adultos que sofreram desnutrição perinatal apresentam menor concentração de adiponectina e RI. A diminuição de adiponectina pode estar relacionada com maior concentração de cortisol no plasma, uma vez que os GC inibem a produção da adiponectina. Em seres humanos, a baixa liberação de adiponectina pelo tecido adiposo está associada a disfunção vascular, aterogênese e acúmulo de gordura no fígado.

O tecido adiposo também secreta a leptina que está envolvida no controle central do comportamento alimentar. Estudos com modelo de restrição proteica e/ou calórica no período perinatal têm avaliado a função da leptina e da adiponectina na SM. A desnutrição durante a lactação leva a hiperleptinemia, hiperinsulinemia e HA em filhotes de ratos na idade adulta. O mecanismo proposto refere-se a uma preexistente resistência à leptina fetal, exposição excessiva a glicocorticoides (GC) e distúrbios no sistema de *feedback* adipoinsular, levando a hiperinsulinemia e aumento compensatório da produção de leptina pelas células delta do pâncreas e tecido adiposo. Além disso, animais submetidos à desnutrição neonatal apresentam, na vida adulta, resistência central à leptina e redução na sua ação anorexigênica via alteração na expressão de neuropeptídos que regulam o comportamento alimentar.

É interessante observar que as alterações no metabolismo hepático induzidas pela desnutrição ocorrem antes mesmo do que é visto no tecido adiposo e no músculo esquelético. O fígado é o órgão central no metabolismo dos carboidratos e lipídios, atuando como sensor inicial de nutrientes. Em animais jovens que foram submetidos à restrição dietética (30% da dieta *ad libitum* do controle), foram observadas alterações na expressão de mRNA para várias enzimas envolvidas na glicogênese, glicogenólise e glicólise, na SI (diminuição da atividade das proteínas da cascata de sinalização intracelular da insulina), na homeostase da glicose mesmo sem hiperinsulinemia, e na junção mitocondrial (menor eficiência nas enzimas envolvidas na β-oxidação e na cadeia de transporte de elétrons). De fato, as alterações ocorridas na expressão de genes que codificam enzimas-chave no metabolismo de carboidratos e lipídios do músculo esquelético parecem ser alteradas mais tarde.

O músculo esquelético, principal local de consumo de glicose pós-prandial, também é alvo de estudos sobre a influência da nutrição perinatal sobre a SM. A restrição de proteína no período perinatal está associada ao aparecimento de diabetes tipo 2 (DM2) e RI periférica no músculo de ratos adultos (> 180 dias de idade). En seres humanos, vários estudos epidemiológicos têm demonstrado relação inversa entre peso ao nascer e RI. O mecanismo proposto ainda não está bem estabelecido, mas pode ter associação à elevada concentração plasmática de ácidos graxos livres (AGL), aos níveis aumentados de GC, ao eixo GH-IGF1 (hormônio do crescimento-fator de crescimento similar à insulina) no plasma e às alterações na expressão de proteínas da via de sinalização intracelular da insulina no músculo.

► **Ácidos graxos livres, glicocorticoides, eixo GH-IGF1 e proteínas sinalizadoras da ação intracelular da insulina**

Um dos mecanismos propostos para a redução da ação da insulina no músculo esquelético é o aumento prolongado dos AGL no plasma. O mecanismo pelo qual o aumento de AGL leva à diminuição da captação de glicose parece envolver a inibição de enzimas-chave da via glicolítica (fosfofrutoquinase e hexoquinase), bem como a inibição do transporte de glicose no músculo (aumento dos metabólitos intracelulares de ácidos graxos). Os AGL interferem diretamente com a expressão, transcrição ou recrutamento para a superfície celular do transportador GLUT-4. Há também uma

relação inversa entre aumento de TG intramuscular e AG saturados na membrana plasmática com SI. Ratos desnutridos no período perinatal e alimentados posteriormente com dietas equilibradas *ad libitum* apresentam aumento da concentração plasmática de AGL, são intolerantes à glicose, hiperlipidêmicos e hiperinsulinêmicos e apresentam redução na atividade glicolítica e captação de glicose muscular estimulada pela insulina.

A desnutrição perinatal também pode atuar no surgimento do DM2 pelo aumento da concentração plasmática de hormônios que modulam a ação da insulina, como, por exemplo, os GCs. Os GCs têm ação antagônica à insulina, e ação permissiva ao glucagon e à epinefrina que atuam no metabolismo de carboidratos e lipídios (aumentam a lipólise nos adipócitos e a glicólise no músculo esquelético). É interessante observar que os GCs atuam na redistribuição de gordura dos depósitos subcutâneos para o mesentério e o omento, contribuindo para a gênese da SM ao lado da hiperinsulinemia e da RI. Isso também ocorre pela relação direta com o padrão de aumento da expressão dos seus receptores (RG) em vários tecidos. Estudos prévios observaram que os níveis de mRNA do RG são positivamente relacionados com o grau de RI e com o índice de massa corporal (IMC) em homens hiperinsulinêmicos. A dinâmica de regulação da concentração de cortisol intracelular é mediada pela atividade da enzima 11 β -hidroxiesteroida desidrogenase (11 β -HSD), que atua como um mecanismo de pré-receptor que regula a ação ativa do GC para sua forma inativa de cortisona. A concentração de cortisol pode aumentar além dos níveis fisiológicos durante o final da gestação, contudo, o feto é normalmente protegido pela presença da enzima 11 β -HSD na placenta. A exposição pré-natal ao excesso de GC afeta a maturação de órgãos que persiste até a vida adulta. Em animais, a exposição ao excesso de GCs resulta em baixo peso ao nascer e, na vida adulta, HA, hiperglicemias e RI. A manipulação nutricional no período perinatal pode provocar aumento na concentração plasmática de GC e alterar a sensibilidade a este hormônio em vários tecidos, modulando a expressão e função dos RGs. Animais submetidos a uma dieta hipoproteica ou hipocalórica durante o período perinatal apresentaram redução persistente na expressão de RG hepático e efeito paralelo na expressão do gene do fibrinogênio (que são responsivos aos GCs). Em ratas gestantes, uma dieta restrita em proteína induz aumento na expressão do RG e redução na atividade da enzima 11 β -HSD2 no fígado, nos pulmões, nos rins e no cérebro dos filhotes. No fígado, o aumento

da atividade do RG aumenta a expressão da enzima fosfenolpiruvatocarboxiquinase (PEPCK), aumentando a gliconeogênese e contribuindo para RI. Há também um aumento na expressão da enzima glicoquinase (GK) no fígado dos filhotes que repercute no aumento da captação de glicose (Figura 12.3).

Menor taxa de crescimento *in utero* também pode alterar o eixo GH-IGF, levando a redução na secreção de GH e na atividade do IGF-1. Da mesma maneira, o maior IMC a obesidade central, os níveis plasmáticos de insulina e lipídios estão relacionados com redução na secreção noturna de GH. A diminuição plasmática de IGF-1 está associada a HA e perfil lipídico aterogênico no DM2. Estas alterações também podem ocorrer na expressão de receptores no músculo esquelético e no tecido adiposo, uma vez que a expressão de receptores híbridos insulina/IGF-1 é aumentada no DM2 e hiperinsulinemia primária, enquanto os receptores de insulina diminuem. O músculo é o principal local de captação de glicose estimulado pela insulina *in vivo*. Queda na atividade do IGF-1 pode resultar em aumento nos receptores de IGF-1 no músculo e o consumo de glicose neste tecido é prejudicado. A glicose então seria captada por tecidos que não expressam receptores para o IGF-1, tais como os adipócitos. Uma consequência metabólica deste cenário é o aumento da lipogênese mediada pela insulina nos adipócitos e a diminuição da síntese de glicogênio no músculo. A escassez de nutrientes durante a gestação e lactação pode afetar o eixo GH-IGF. Em seres humanos, o baixo peso ao nascer está associado à diminuição na secreção (aumento de GH na urina) e na ação do GH em adultos obesos. Estudos também demonstram que a desnutrição intrauterina resulta em menores concentrações de IGF-1 no sangue do cordão umbilical. Ademais, a desnutrição pré-natal e na primeira infância leva a resistência ao GH na vida adulta, caracterizada por alta concentração de GH no soro e baixos níveis de IGF-1.

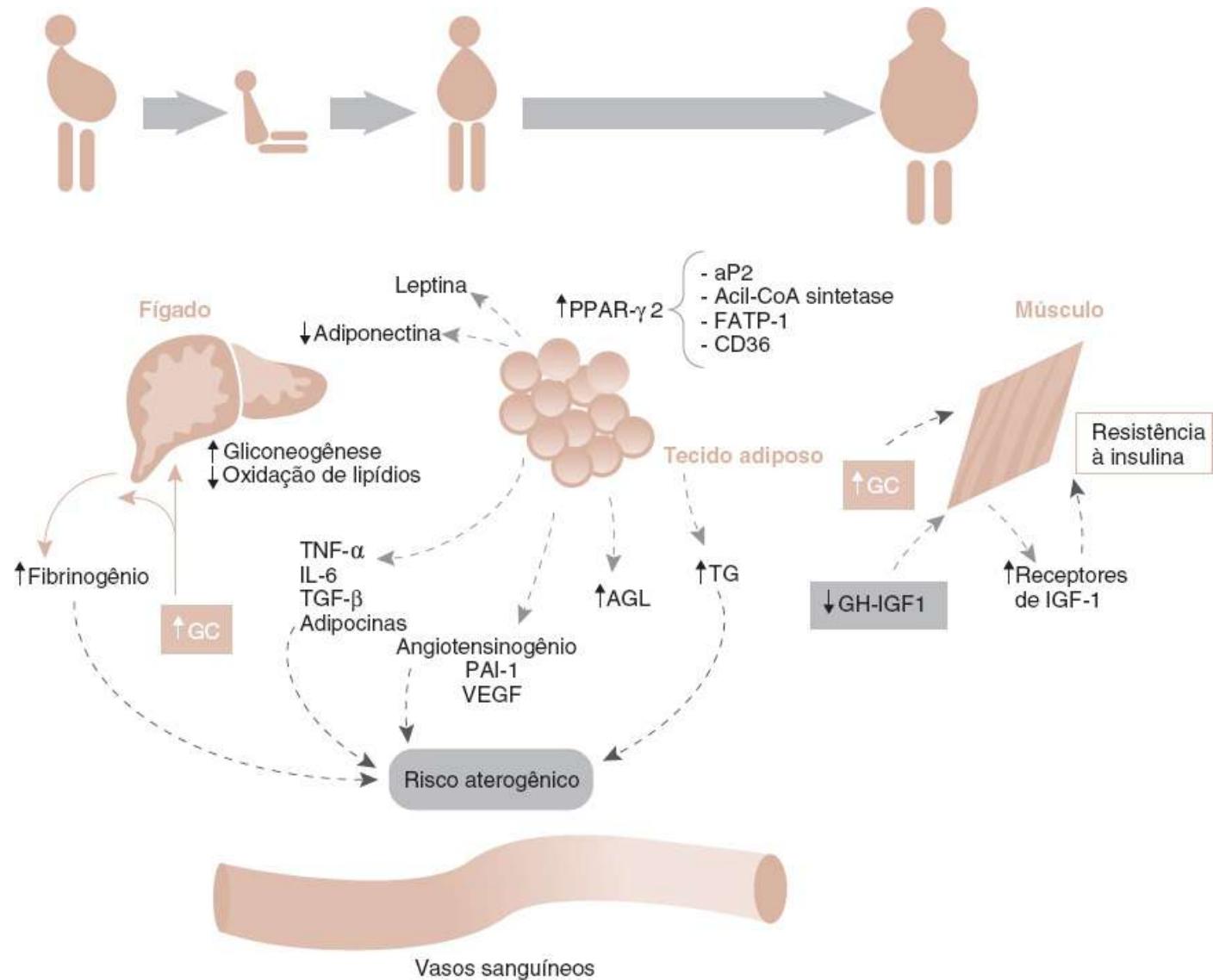


Figura 12.3 O mecanismo proposto parece estar relacionado com as alterações epigenéticas ocorridas na vida perinatal em órgãos-chave do metabolismo. Nos adipócitos, há diminuição na liberação das adiponectinas e polimorfismo do gene que codifica o receptor ativado pelos proliferadores de peroxissoma gama-2 (PPAR- γ 2) envolvidos na expressão de aP2, acil-CoA sintetase, proteína transportadora de ácidos graxos 1 (FATP-1) e do CD36. O aumento de ácidos graxos livres (AGL) e triglicerídos (TG) associados à liberação de citocinas inflamatórias, adipocinas e fatores de coagulação aumenta o risco aterogênico. Também existe relação entre programação perinatal e liberação de hormônios envolvidos no metabolismo, como os glicocorticoides (GC), que aumentam a gliconeogênese e diminuem a oxidação de lipídios no figado e causam resistência à insulina no músculo. O eixo hormônio do crescimento-fator de crescimento similar à insulina (GH-IGF1) causa aumento na expressão de receptores de IGF-1 no músculo e está associado à resistência à insulina no músculo. Il-6: interleucina 6; PAT-1: inibidor do ativador do plasminogênio 1;

TGF- β : fator transformador de crescimento beta; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa
VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

Outro mecanismo que pode explicar o surgimento da RI em indivíduos submetidos a nutrição inadequada no período perinatal é a programação da expressão de proteínas da cascata de sinalização intracelular da insulina no músculo. A sinalização intracelular da insulina começa com sua ligação ao receptor de insulina (IR). A ativação do IR fosforila os substratos do receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2). A fosforilação das proteínas IRS ativa a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-quinase), que, por sua vez, ativa a fosforilação da proteinoquinase B (Akt), possibilitando o transporte de glicose no músculo e no tecido adiposo por meio da translocação da proteína GLUT-4 para a membrana celular. A PI3-quinase também ativa a síntese de glicogênio no fígado e no músculo, e a lipogênese no tecido adiposo via ativação da proteinoquinase C (PKC). A expressão do IR não é alterada no músculo ou tecido adiposo de animais adultos que foram desnutridos na vida perinatal, sugerindo que, como em seres humanos, a base molecular da RI esteja em um defeito em etapas seguintes à ligação insulina com seu receptor. Três moléculas na via de sinalização da insulina foram dramaticamente reduzidas em suas expressões no músculo esquelético de seres humanos que apresentaram baixo peso ao nascer: a PKC ζ , a subunidade p110b da PI3-quinase e o GLUT-4.

► Desnutrição proteica e expressão de genes envolvidos na homeostase de lipídios

Uma consideração importante sobre o entendimento do mecanismo responsável pela indução do fenótipo é a interação de qualquer processo fisiológico resultante em diferentes fenótipos, alteração ambiental ou polimorfismo genético, em particular aqueles localizados nos promotores de genes. É possível que indivíduos com diferentes variações no mesmo gene possam diferir em suas respostas para o ambiente perinatal. Um estudo demonstrou que o aumento do risco de RI em adultos foi associado somente aos indivíduos que apresentaram baixo peso ao nascer e que tinham o genótipo Pro12Ala ou Ala12Ala do gene PPAR- γ 2. Embora o número de genes estudados ainda seja limitado, os efeitos estáveis da restrição de nutriente sobre a transcrição são

demonstrados em vários estudos. Em ratos, a restrição do consumo de proteínas durante a gestação e/ou lactação também altera a expressão de genes envolvidos na homeostase de lipídios. Há um aumento na expressão das enzimas acetil-CoA carboxilase e da ácido graxo sintetase no fígado de filhotes alimentados com dieta hipoproteica durante o período perinatal. Os filhotes também apresentam aumento da concentração plasmática de TG e ácidos graxos não esterificados (AGNE). Há aumento na expressão de PPAR- α no fígado acompanhado de aumento em seu gene-alvo acetil-CoA oxidase (AOX). Nos adipócitos, a expressão de PPAR- γ 2 foi reduzida. O aumento da expressão de PPAR- α poderia induzir maior utilização de TG. Contudo, o aumento da síntese de TG pelos hepatócitos, resultado do aumento do fluxo de AGNE do tecido adiposo (pela redução da expressão de PPAR- γ) e da RI, pode ter excedido a capacidade de retirada dos ácidos graxos como regulado pelo PPAR- α .

► Nutrição perinatal e balanço energético

Obesos são considerados portadores de genes que favorecem a obesidade em um ambiente de fartura alimentar. Estes genes controlam a produção de moléculas que, por meio de mecanismos neuroendócrinos, regulam o balanço energético do organismo. Os ajustes impressos na genética metabólica durante os períodos de má nutrição (escassez ou excesso) poderão preparar o organismo para sobrevivência em ambiente nutricional semelhante na vida adulta. Estes ajustes podem ocorrer, particularmente, sobre os mecanismos moleculares, celulares e comportamentais do controle da aquisição e utilização de energia.

Durante períodos que se seguem ao nascimento, o leite materno supre, em quantidade e qualidade, as necessidades para o adequado crescimento e desenvolvimento. A OMS recomenda leite materno exclusivo até os 6 meses de vida para possibilitar o máximo crescimento e desenvolvimento dos lactentes. No entanto, para o ser humano, é um hábito comum utilizar o leite de outras espécies de mamíferos e fórmulas industrialmente processadas que não têm a composição exata do leite materno humano. Além disso, na rotina diária, adicionam-se farinhas de cereais e carboidratos simples ao leite, o que ultrapassa as necessidades energéticas do lactente e dificulta o processo de digestão e absorção dos nutrientes. Nos neonatos, particularmente aqueles que apresentam restrição de crescimento intrauterino, o

fornecimento de energia em excesso após o nascimento promove rápido ganho de peso corporal, o que contribui consideravelmente para a programação da obesidade na vida adulta.

A manutenção do peso ideal ocorre com o equilíbrio entre a energia adquirida e a utilizada, o que denominamos balanço energético. O perfil metabólico estabelecido sob condições nutricionais adversas no período perinatal poderá favorecer o estabelecimento de balanço energético positivo pelo excesso na aquisição e no armazenamento de energia, bem como pela maior eficiência na sua utilização. A maior vulnerabilidade a influências ambientais sobre os mecanismos de controle do balanço energético ocorre entre os períodos de gestação e primeiros anos de vida no homem. Este é o período de maturação e estabelecimento da complexa rede de controle da homeostase energética dos organismos.

► Controle do balanço energético durante o período perinatal

O perfeito funcionamento do conjunto de mecanismos que controla o balanço energético mantém o peso corporal ideal por várias décadas de vida. Este será, em uma visão simplificada, o resultado da relação entre a quantidade e a qualidade do que ingerimos e da eficiência com a qual utilizamos e armazenamos a energia. A procura e apreensão do alimento é um comportamento motivacional complexo mantido sob ação de várias substâncias intermediadoras, desejos conscientes, fatores sensoriais como odor, gosto, estímulos auditivo e visual, estado emocional e outros. Nesses processos estão envolvidas estruturas localizadas no sistema nervoso central (SNC) e na periferia do corpo. O sistema digestório com suas glândulas anexas secretas, entre outros, a colecistocinina (CCK), a ghrelina, o peptídio YY e a insulina, enquanto o tecido adiposo produz e secreta a leptina e as adipocitocinas, entre outras substâncias envolvidas no armazenamento de energia. Essas substâncias secretadas perifericamente têm como alvo principal regiões do SNC envolvidas no controle do balanço energético. O hipotálamo, estrutura diencefálica, integra e traduz as informações, provenientes da periferia e de outras estruturas do SNC, em sensação de fome ou de saciedade. O período de desenvolvimento desse sistema de controle é vulnerável a fatores ambientais. Algumas informações nutricionais são detectadas ainda durante o período gestacional. O feto pode adquirir memória alimentar por detectar estímulos sensoriais

de gosto e odor (flavor) dos alimentos consumidos pela mãe. No período pós-natal, a quantidade e a qualidade do leite materno se adaptam às condições informadas pelo meio, o que pode influenciar a maturação dos mecanismos de controle da homeostase energética. A composição do leite humano, especialmente quanto à presença de micronutrientes, é muito variada e pode ser influenciada por diversos fatores como a individualidade genética, a nutrição materna e o período de lactação. Para uma mesma mulher são registradas variações no decorrer da lactação, ao longo do dia e durante uma mesma mamada, havendo diferenças entre o leite anterior e o posterior, com alterações na concentração de macro e micronutrientes. O leite posterior apresenta maior concentração de lipídios, que tem elevado efeito sobre a saciedade. Assim, poderíamos considerar esse ajuste como um mecanismo primitivo para maturação do disparo da saciedade dos lactentes. Informações organolépticas dos alimentos consumidos pela mãe podem ser transmitidas para o recém-nascido pelo leite, preparando o organismo para preferências alimentares da sociedade onde estará inserido.

► Armazenamento de energia

A quantidade, a sensibilidade endócrina e a atividade metabólica do tecido adiposo no período perinatal estão diretamente associadas ao ambiente nutricional, metabólico e hormonal materno. As modificações na deposição de tecido adiposo no feto dependem do período da intervenção nutricional. Em períodos iniciais da gestação, a nutrição atua sobre a sensibilidade endócrina do tecido adiposo. Assim, pode alterar os níveis de mRNA de receptores de IGF-1, aumentando a sensibilidade do tecido adiposo aos efeitos anabólicos do IGF. O nível de IGF-1 no plasma de fetos é diretamente relacionado com o fornecimento de glicose. Esta ação da restrição nutricional em conjunto com os elevados níveis do receptor para glicose (GLUT-1) promoverá efeito anabólico da glicose sobre o crescimento do tecido adiposo, principalmente quando o organismo for exposto a um ambiente rico em nutrientes em estágios posteriores na vida. Por outro lado, quando a restrição nutricional for imposta no final da gestação, coincidirá com o rápido crescimento do tecido adiposo fetal, e, por conseguinte, promoverá redução da deposição de lipídios. Neste período, a morfologia e o metabolismo dos adipócitos, bem como os níveis da proteína mitocondrial de

desacoplamento 1 (UCP-1), responsável pela termogênese no período final da gestação, são sensíveis à nutrição. A restrição nutricional nessa fase pode reduzir a deposição de tecido adiposo sem alterar os níveis de UCP-1, enquanto o aumento no consumo alimentar reduzirá a massa de tecido adiposo, aumentando os níveis de UCP-1. Filhos de mães diabéticas ou obesas não apresentam diferença na quantidade de tecido adiposo comparados aos filhos de mães normais. Também não foi observada qualquer correlação entre obesidade materna e o desenvolvimento do tecido adiposo nos 6 primeiros meses de vida. Entre o início e o meio da gestação, a restrição nutricional materna induz obesidade após o nascimento associada a níveis elevados de mRNA de receptores de IGF-1, enquanto no final da gestação parece não influenciar a adiposidade. No conjunto, essas adaptações estarão associadas à predisposição dos filhotes à obesidade adulta. A magnitude dessas adaptações é relacionada com o ambiente nutricional materno, e consequentemente do feto.

► Catch up de crescimento e obesidade

Durante os dois primeiros anos de vida ocorrem variações na taxa de ganho de peso associadas ao crescimento intrauterino e nutrição pós-natal. Quando há restrição ou aumento do crescimento fetal, ocorrerá aumento (*catch up*) ou redução (*catch down*), respectivamente, na taxa de crescimento pós-natal. Esses ajustes representam mecanismos compensatórios ao crescimento fetal. Cerca de 90% dos neonatos com baixo peso para idade gestacional apresentam elevadas taxas de crescimento nos primeiros meses de vida. O rápido crescimento pós-natal é determinante para a adiposidade na vida adulta, programando vários componentes da SM, incluindo a RI, a HA e a obesidade. Em estudo longitudinal realizado na Inglaterra, observou-se que o rápido ganho de peso durante os dois primeiros meses de vida foi associado ao elevado IMC aos 10 anos de idade. Os efeitos desses mecanismos compensatórios podem ser ampliados na dependência da nutrição ofertada nesse período.

Vários estudos verificaram uma relação importante entre o tipo de leite ingerido nas primeiras semanas de vida e a predisposição ao desenvolvimento de obesidade na vida adulta. Neonatos nutridos com leite materno apresentam baixa taxa de crescimento, cujo aspecto temporal parece obedecer ao ritmo normal de crescimento e desenvolvimento. Por outro lado, neonatos que recebem fórmulas alimentares apresentam rápido ganho de

peso nas primeiras semanas de vida e risco aumentado para obesidade na adolescência. Em crianças que receberam fórmulas alimentares, cada 100 g de ganho de peso absoluto, durante a primeira semana de vida, foram associados a 28% no aumento do risco para desenvolver sobrepeso na vida adulta. Nesse estudo, sugere-se que a primeira semana de vida seja mais sensível aos efeitos do rápido crescimento influenciado pelo consumo de fórmulas alimentares infantis.

Esses efeitos são consequência das diferenças no conteúdo energético e de proteína entre os tipos de leite. DARLING (*Davin Area Research on Lactation Infant, Nutrition and Growth*) foi um importante estudo longitudinal com o objetivo de comparar a ingestão de nutrientes, o crescimento e a morbidade entre neonatos nutridos por leite materno ou fórmulas infantis. Este estudo confirmou a menor ingestão calórica e de proteína por neonatos amamentados. A ingestão de energia por quilograma de peso corporal das fórmulas foi aproximadamente 15 a 20% mais elevada que aquela pelo leite materno. Essa diferença ainda foi mais acentuada quanto à proteína, aproximadamente 55 a 80%. Outra hipótese que ronda a relação entre nutrição neonatal e obesidade adulta é a “hipótese da proteína na vida precoce”. A concentração de proteína do leite oferecida a neonatos também parece exercer relevante papel sobre o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade na vida adulta. O maior ganho de peso durante os primeiros meses de vida em neonatos alimentados com fórmulas pode ser devido, ao menos em parte, às diferentes ingestões de proteína metabolizável. Ingestão de proteína acima das necessidades individuais pode aumentar a secreção de insulina e do IGF-1. Essas ações apresentam caráter duradouro e podem ser consideradas fatores de risco para obesidade na vida adulta.

Devido à importância do acompanhamento do crescimento e do desenvolvimento, a OMS publicou um novo padrão de curva de crescimento infantil que possibilita a identificação da velocidade do crescimento nos dois primeiros anos de vida. Esse padrão resultou de estudo realizado em seis países de diferentes localizações geográficas (Brasil, EUA, Gana, Índia, Omã e Noruega) entre os anos de 1997 e 2003. Além das referências normalmente utilizadas (peso/idade, altura/idade e peso/altura), foram descritos novos padrões para prega cutânea tricipital e subescapular, o perímetro braquial e o IMC. Essas novas referências são particularmente úteis para avaliar a epidemia atual de obesidade infantil.

► Nutrição perinatal e controle hipotalâmico do balanço energético na vida adulta

Alterações no estado nutricional e meio hormonal têm influência epigenética sobre o desenvolvimento perinatal e a programação de sistemas de regulação imaturos, levando a distúrbios permanentes nos processos regulatórios. Estudos com animais experimentais apontam os circuitos hipotalâmicos de controle do comportamento alimentar como alvo para a programação metabólica. Em roedores, a maturação completa das redes de controle da ingestão alimentar ocorre no período pós-natal, mas durante a gestação alguns neuropeptídos já se encontram em núcleos hipotalâmicos. Conhecendo o tempo de maturação para esses mecanismos, a experimentação utilizando roedores é de extrema relevância para o entendimento dos efeitos das agressões ambientais sobre o estabelecimento da rede neuronal responsável pela manutenção da homeostase energética. Sabemos, por exemplo, que desnutrição materna nesse período promove malformação de circuitos hipotalâmicos envolvidos no balanço energético, com alterações morfológicas particularmente de conexões sinápticas. A restrição alimentar também ajusta a expressão e a ação de peptídos importantes nesse processo. O desequilíbrio nutricional durante a gravidez e lactação pode levar à modificação permanente da ingestão alimentar devido à plasticidade no desenvolvimento do hipotálamo. Em ratos, no final da gestação e início da lactação, a desnutrição materna promove aumento de células positivas para BrdU (um indicador de proliferação celular) no hipotálamo dos filhotes. Esses achados indicam que a proliferação celular no hipotálamo pode sofrer ajustes durante a janela de vulnerabilidade de desenvolvimento dessa estrutura com consequências para toda a vida.

A complexidade do controle hipotalâmico sobre o balanço energético envolve um número excepcional de peptídos, neurotransmissores e conexões sinápticas. O hipotálamo é formado por vários grupamentos celulares com funções distintas, porém integrativas, sobre a homeostase energética. O núcleo arqueado recebe a maior parte das informações periféricas do balanço energético. Este núcleo produz e libera peptídos orexigênicos como o neuropeptídio Y (NPY) e a proteína relacionada com o gene Agouti (AgRP) e anorexigênicos, como a pró-opiomelanocortina (POMC) e o transcrito relacionado com cocaína e anfetamina (CART). Esses neuropeptídos são liberados principalmente no núcleo paraventricular (NPV) e na área hipotalâmica

lateral (AHL) onde são localizados seus receptores. Os neurônios POMC liberam o hormônio α -melanocito estimulante (MSH- α) que atuando em seus receptores promove redução da ingestão alimentar. O AgRP, coproduzido nos neurônios NPY, estimula a ingestão alimentar agindo como antagonista nos receptores MSH- α . Na área hipotalâmica lateral (HL) é produzido o hormônio concentrador de melanina (MCH) que promove a ingestão alimentar a curto prazo. O MCH, o NPY e o AgRP reduzem o gasto energético por inibir a atividade de hormônios da tireoide. Esses neurônios do núcleo arqueado são estimulados ou inibidos por várias substâncias centrais (neurotransmissores) e periféricas (sinais de adiposidade, nutrientes, hormônios do sistema digestório). Podemos destacar, entre esses, a serotonina, a dopamina, a leptina, os AGL, a glicose, a CCK, a ghrelina e a insulina.

Em seres humanos e outros primatas, bem como em ovelhas, a rede neuronal que controla o balanço energético está presente antes do nascimento, continuando sua maturação até os primeiros anos de vida. Essa rede pode responder a informações do estado nutricional, como insulina e glicose, mesmo antes do nascimento. No ser humano, neurônios NPY e suas projeções para o NPV foram observados na 21ª semana de gestação. Em roedores, essas redes ainda são imaturas antes do nascimento, alcançando a maturação completa próximo ao desmame. Assim, foi observado que a indução de hiperglicemia na gestação promoveu diminuição na expressão de NPY ao nascimento. Ratos jovens que foram submetidos à desnutrição perinatal apresentam maior limiar para saciedade, o que resulta em maior duração de cada refeição. Esses animais também apresentam aumento na expressão de NPY e AgRP e redução na expressão de POMC (Orozco-Sóliaset *al.*, 2009). A desnutrição perinatal reduz as concentrações de CCK, outro agente anoréxico, nos núcleos arqueado, dorsomedial, ventromedial e AHL. Nesses organismos, o aumento na ação de fatores orexigênicos e redução dos anorexigênicos favorece o balanço energético positivo, um importante fator de risco para o desenvolvimento da obesidade. Os efeitos da desnutrição perinatal sobre peptídios hipotalâmicos são acentuados quando a dieta oferecida durante o período de recuperação nutricional é densamente energética.

O desenvolvimento de neurônios hipotalâmicos envolvidos na manutenção da homeostase energética é modulado pela leptina, um sinal periférico de adiposidade. A placenta humana produz leptina que será distribuída para a mãe e para o feto. No rato, o aumento da concentração de leptina na segunda semana de vida modula o

desenvolvimento e a maturação dos mecanismos envolvidos no comportamento alimentar e metabolismo energético. Em organismos adultos, a leptina atua sobre o hipotálamo inibindo peptídios orexigênicos (NPY e AgRP) e estimulando os anorexigênicos (POMC e CART), o que resulta em redução da ingestão alimentar. No entanto, essa ação da leptina não está presente nas primeiras semanas após o nascimento. Nesse período, a leptina parece promover hiperfagia, atuando sobre a ingestão alimentar voluntária. Durante o desenvolvimento hipotalâmico a ação da leptina pode ser perturbada pela nutrição materna inadequada, com efeitos persistentes sobre o controle do balanço energético. Durante a morfogênese hipotalâmica, diferentes níveis de leptina poderão alterar a distribuição de sinapses inibitórias e excitatórias para neurônios NPY ou POMC, modificando de modo permanente a resposta para estímulos anorexigênicos ou orexigênicos. Em camundongos com deficiência genética de leptina (*ob/ob*) ocorre redução da densidade de corpos neuronais no arqueado. As projeções neuronais do arqueado para o NPV são interrompidas nesses camundongos, no entanto, a administração de leptina durante o período neonatal, mas não na vida adulta, restabelece o desenvolvimento dessas projeções neuronais. No período neonatal ocorrem produção e secreção elevadas de leptina, configurando esse período como o de maior vulnerabilidade. Nesse momento, acontece o maior desenvolvimento dos axônios do arqueado para seus locais-alvo. A leptina parece promover a formação de redes hipotalâmicas que na vida adulta serão sensíveis a sua própria sinalização no controle da ingestão alimentar. Em seres humanos, a concentração plasmática de leptina é baixa em recém-nascidos com restrição de crescimento intrauterino. Na vida adulta, por outro lado, indivíduos com baixo peso ao nascer apresentam níveis elevados de leptina comparados àqueles de mesmo IMC, mas com elevado peso ao nascer. Na vida pós-natal, a razão entre leptina e massa de tecido adiposo é elevada em crianças que receberam fórmulas alimentares suplementadas comparadas às que receberam fórmulas sem suplementação ou leite materno durante os primeiros meses de vida. A programação nutricional da relação entre leptina e tecido adiposo pode ser um importante mecanismo de ligação entre nutrição perinatal e obesidade na vida adulta.

Filhotes de ratas obesas apresentam elevados níveis plasmáticos de leptina no primeiro dia de vida. Em seres humanos, elevados níveis de leptina têm sido descritos em neonatos de mães com diabetes gestacional, e níveis reduzidos para recém-nascidos com baixo peso para idade gestacional. Esses neonatos apresentaram risco elevado

para o desenvolvimento de obesidade e DM2 na vida adulta. Ratos com aumento da disponibilidade de leite durante a lactação apresentam obesidade na vida adulta acompanhada de hiperfagia, hiperleptinemia, hiperinsulinemia, hiperglicemias e resistência à insulina. Os mecanismos de controle do balanço energético no hipotálamo parecem estar associados a tais alterações. Assim, foi verificada resistência à insulina e à leptina (sinais periféricos de adiposidade) no núcleo arqueado. A ação inibitória da insulina e leptina sobre neurônios orexigênicos no arqueado é reduzida ou parcialmente revertida para uma ação estimulatória. O ambiente com excesso na disponibilidade de leite materno induz à obesidade em ratos associada à inibição de neurônios no NPV pelo CART e melanocortinas. Esta ação é contrária àquela em animais-controle, nos quais existe uma resposta estimuladora ou bimodal. Estes animais também apresentam aumento da ação inibitória da orexina-B sobre neurônios do NPV, o que contribui para a hiperfagia persistente e gasto energético reduzido nesses animais. Estudos recentes em ovelhas, cuja maturação do controle do balanço energético se aproxima mais do humano em relação temporal, revelou associação entre hiperalimentação pré-natal e modificações em mecanismos hipotalâmicos. Esses animais apresentaram hiperfagia nas três primeiras semanas de vida pós-natal associada ao aumento da concentração plasmática de glicose. Também foi observada elevada adiposidade subcutânea e reduzida expressão de receptores de leptina no núcleo arqueado.

Os sinais que atuam no controle periférico da ingestão alimentar são predominantes durante o desenvolvimento pós-natal. Poucos estudos descrevem os níveis de ghrelina em animais com restrição do crescimento fetal. Níveis elevados de ghrelina nesses animais podem induzir a fome, contribuindo para o *catch up* do crescimento.

Considerações finais

Uma alimentação balanceada é essencial nas etapas de crescimento e desenvolvimento do organismo. O período perinatal apresenta fases críticas caracterizadas por alta plasticidade e a exposição às mudanças drásticas pode ter consequências de ordem organizacional e produzir alterações duradouras ou irreversíveis no funcionamento do organismo. Algumas ideias já com certa base experimental decorrem desses achados. Uma delas seria a hipótese de uma plasticidade que interfere na direção do desenvolvimento, ou seja, um genótipo originaria uma variedade de estados

fisiológicos distintos em resposta a diferentes condições ambientais durante o desenvolvimento. A desnutrição no período perinatal predispõe o indivíduo adulto a DCV e DM2, ou aos fatores de risco associados como a HA, intolerância à glicose e hiperlipidemia. O organismo se adapta a um ambiente intrauterino adverso otimizando a utilização de nutrientes para assegurar sua sobrevivência. Se houver aumento na disponibilidade de nutrientes após esse período crítico, o organismo pode apresentar alterações metabólicas associadas a obesidade e DM2.

Os eventos que ocorrem na vida perinatal causam alterações no epigenoma que são associadas ao aumento da suscetibilidade às doenças. Os dados disponíveis de estudos epidemiológicos demonstram a importância da nutrição no período crítico do desenvolvimento na plasticidade do organismo em se adaptar. Da mesma maneira, as evidências experimentais fornecem a base molecular para o entendimento da relação entre nutrição perinatal e o aparecimento da SM.

Bibliografia recomendada

- Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007; 261:412-17.
- Barker DJ, Osmond C. Diet and coronary heart disease in England and Wales during and after the second world war. *J Epidemiol Community Health.* 1986; 40:37-44.
- Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989; 298:564-67.
- Barreto-Medeiros J, Queiros-Santos A, Cabral-Filho JE, Ferreira WT, Leandro CC, Deiro TC *et al.* Stress/aggressiveness-induced immune changes are altered in adult rats submitted to neonatal malnutrition. *Neuroimmunomodulation.* 2007; 14:229-334.
- Barros KM, Manhaes-De-Castro R, Lopes de Souza S, Matos RJ, Deiro TC, Cabral-Filho JE *et al.* A regional model (Northeastern Brazil) of induced mal-nutrition delays ontogeny of reflexes and locomotor activity in rats. *Nutr Neurosci.* 2006; 9:99-104.
- Burdge GC, Hanson MA, Slater-Jeffries JL, Lillycrop KA. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? *Br J Nutr.* 2007; 97:1036-46.
- Chen H, Simar D, Lambert K, Mercier J, Morris MJ. Maternal and postnatal overnutrition differentially impact appetite regulators and fuel metabolism. *Endocrinology.* 2008 Nov; 149(11):5348-56.

- Cottrell EC, Ozanne SE. Early life programming of obesity and metabolic disease Physiol Behav. 2008; 94:17-28.
- Cripps RL, Archer ZA, Mercer JG, Ozanne SE. Early life programming of energy balance. Biochem Soc Trans. 2007; 35:12034.
- De Moura EG, Lisboa PC, Passos MC. Neonatal programming of neuroimmunomodulation-role of adipocytokines and neuropeptides. Neuroimmunomodulation. 2008; 15:176-188.
- Dobbing J. The influence of early nutrition on the development and myelination of the brain. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1964; 159:5039.
- Filho MB, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. Cadernos de Saúde Pública. 2003; 19:S181-S191.
- Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T, Low FM, Beedle AS. Epigenetic mechanism that underpin metabolic and cardiovascular diseases. Nature Reviews. 2009; End 5:4018.
- Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond *et al.* Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. BMJ. 1991; 303:1019-22.
- Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: the DARLING Study. Am J Clin Nutr. 1993; 58:152-61.
- Leandro CG, Amorim MF, Hirabara SM, Curi R, Manhães de Castro R. Pode atividade física materna modular a programação fetal induzida pela nutrição? Rev Nutrição. 2009; 22(4):559-69.
- Lesage J, Hahn D, Leonhardt M, Blondeau B, Breant B, Dupouy JP. Maternal undernutrition during late gestation-induced intrauterine growth restriction in the rat is associated with impaired placental GLUT3 expression, but does not correlate with endogenous corticosterone levels. J Endocrinol. 2002; 174:37-43.
- Lopes de Souza S, Orozco-Solis R, Grit I, Manhães de Castro R, Bolanos-Jimenez J. Perinatal protein restriction reduces the inhibitory action of serotonin on food intake. Eur J Neurosci. 2008; 27:1400-8.
- Lucas A. Programming by early nutrition in man. Ciba Found Symp (discussion 50-5) 1991; 156:38-50.
- Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp G K. Prenatal and Postnatal Flavor Learning by Human Infants. Pediatrics. 2001; 107:e88.
- Orozco-Solis R, Lopes de Souza S, Barbosa Matos RJ, Grit I, Le Bloch J, Nguyen *et al.* Perinatal undernutrition-induced obesity is independent of the developmental programming of feeding. Physiol Behav. 2009; 96(3):481-92.

- Ozanne SE, Olsen GS, Hansen LL, Tingey KJ, Nave BT, Wang C *et al.* Early growth restriction leads to down regulation of protein kinase C zeta and insulin resistance in skeletal muscle. *J Endocrinol*. 2003; 177:235-41.
- Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med*. 1976; 295:349-53.
- Sawaya AL, Dallal G, Solymos G, de Sousa MH, Ventura ML, Roberts SB *et al.* Obesity and malnutrition in a Shantytown population in the city of São Paulo, Brazil. *Obes Res*. 1995; 3(Suppl 2):107s-115s.
- Sinclair SK, Lea RG, Rees WD, Young LE. The developmental origins of health and disease: current theories and epigenetic mechanisms. *Soc Reprod Fertil*. 2007; Suppl 64:425-43.
- Toscano AE, Manhães de Castro R, Canon F. Effect of a lowprotein diet during pregnancy on skeletal muscle mechanical properties of offspring rats. *Nutrition*. 2008; 24:2708.

Aspectos Epidemiológicos da Obesidade e da Síndrome Metabólica I | Ênfase no Papel de Fatores Dietéticos

Milena Monfort Pires, Camila Risso de Barros e Sandra Roberta G. Ferreira Vivolo

Introdução

Estudos epidemiológicos apontam associação de fatores de risco nutricionais tais como obesidade, sedentarismo e dietas de composição inadequada (excesso de gorduras saturadas e consumo insuficiente em frutas e hortaliças) com doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs). Entre essas, destacam-se o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a hipertensão arterial (HA) e as dislipidemias, que contribuem para a ocorrência da doença cardiovascular aterosclerótica, principal causa de mortalidade de diversas populações.

Países em desenvolvimento sofreram grandes modificações nos padrões de consumo alimentar nas últimas décadas, agravando o cenário epidemiológico de aumento na incidência de DCNTs. O aumento do consumo de alimentos processados, com alta densidade energética e baixo teor de nutrientes, e a redução do consumo de frutas, verduras e legumes, associada à inatividade física, têm colaborado para a mudança do quadro epidemiológico nesses países. O Brasil está entre os países que se encontram em fase avançada da transição nutricional, na qual o percentual de indivíduos com excesso de peso supera em muito o daqueles com déficit de peso. Em ambos os sexos, tem havido redução progressiva no déficit de peso e aumento marcante do excesso de peso. Nas últimas três décadas, o excesso de peso (índice de massa

corporal – IMC – entre 25 e 29,9 kg/m²) quase triplicou entre homens, de 18% para 50%, e em mulheres passou de 28% para 48%. Já a proporção de obesos na população (IMC > 30 kg/m²) cresceu mais de quatro vezes nos homens (de 2,8% para 12,4%) e mais de duas vezes entre as mulheres (de 8,0% para 16,9%) (POF 2008-2009). Sistema de Vigilância de Fatores de Risco por Telefone (Vigitel) revelou que a prevalência de excesso de peso referido na população adulta brasileira aumentou de 43,2% em 2006 para 51,0% em 2012, enquanto a de obesidade passou de 11,6% para 17,4% nos últimos 6 anos. Embora a ingestão relativa de macronutrientes das famílias brasileiras atenda recomendações internacionais, percebe-se um aumento no consumo de gorduras e de açúcares, oriundos principalmente de bebidas açucaradas (tais como refrigerantes e sucos prontos) e alimentos pré-preparados. A adiposidade excessiva, especialmente intra-abdominal, constitui distúrbio-chave no desenvolvimento da síndrome metabólica (SM). O conjunto de doenças que a compõe – obesidade central, intolerância à glicose, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, HDL-c baixo – predispõe à aterogênese, responsável por elevação da mortalidade por doença cardiovascular.

Estudos epidemiológicos conduzidos em nosso meio têm possibilitado reforçar a função de certos hábitos alimentares tipicamente ocidentais na gênese de doenças que compõem a SM. Estudos de populações migrantes, como é o caso dos japoneses e seus descendentes no Brasil, representam uma oportunidade de avaliar o impacto de fatores ambientais na ocorrência de DCNTs. O Brasil conta com a maior população de origem japonesa vivendo fora do Japão, sendo mais de 70% na região sudeste, principalmente no estado de São Paulo. Pesquisadores do *Japanese-Brazilian Diabetes Study* (JBDS) foram motivados para investigação do impacto do ambiente nesses brasileiros “geneticamente” japoneses. Parte da experiência na investigação das relações entre dieta e SM em nipo-brasileiros é mencionada neste capítulo.

Importância da adiposidade central para a síndrome metabólica

O tecido adiposo tornou-se alvo de ampla investigação devido à sua capacidade de produzir citocinas e hormônios que o caracteriza como importante órgão imuno-endócrino. É responsável pela secreção de diversas adipocitocinas que interferem na sensibilidade à insulina, no estado inflamatório e na aterogênese. A produção de

citocinas é proporcional à massa adiposa e varia, também, com a localização preferencial desse tecido, visceral ou subcutânea. O acúmulo de gordura pode levar a distúrbios metabólicos e hemodinâmicos em decorrência da produção anormal dessas substâncias. Na obesidade central, indicativa de hipertrofia do tecido visceral, sua produção está alterada, o que resulta em efeitos deletérios em diferentes territórios. As evidências sobre a importância do acúmulo intra-abdominal de gordura levaram a sociedade científica a considerar sua ocorrência como critério fundamental na definição de SM.

Desde sua descrição em 1988, critérios para SM foram propostos por diversas sociedades científicas. A resistência à insulina (RI) é considerada o evento fisiopatológico central, gerador das principais doenças que integram a SM. Não cabe rever todas as propostas, mas apontar os aspectos relevantes.

A proposta da Organização Mundial da Saúde (OMS) não se mostrou prática por exigir identificação de RI e microalbuminúria. Um dos critérios mais amplamente empregados foi proposto pelo *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* – NCEP-ATP III, fundamentado na presença de pelo menos 3 entre 5 componentes (glicemia de jejum $\geq 100 \text{ mg/dl}$, pressão arterial $\geq 130 \times 85 \text{ mmHg}$, triglicerídos [TG] $\geq 150 \text{ mg/dl}$, HDL-c $\leq 40 \text{ mg/dl}$ [50 para mulheres] e circunferência abdominal $\geq 102 \text{ cm}$ [88 cm para mulheres]). Posteriormente, o NCEP sugeriu pequenas modificações em seus critérios, buscando incorporar o conhecimento na área. A Federação Internacional de Diabetes (IDF) reforça o papel da obesidade central como elemento principal porém o aumento da circunferência abdominal não é mais critério obrigatório. As diferentes etnias no estabelecimento dos valores de corte para circunferência abdominal também são consideradas. Populações específicas – como as asiáticas e hispânicas – apresentam diferenças quantitativas e qualitativas na adiposidade corporal, com potenciais diferenças no impacto sobre a morbimortalidade. De fato, verifica-se que asiáticos apresentam maior adiposidade abdominal para um mesmo IMC do que caucasoides.

No Brasil, as diretrizes de diagnóstico e tratamento da SM recomendam que mulheres com cintura $> 80 \text{ cm}$ e/ou $> 88 \text{ cm}$ e homens $> 94 \text{ cm}$ e/ou $> 102 \text{ cm}$ realizem monitoramento mais frequente dos fatores de risco cardiovascular. Considerando a

miscigenação étnica da nossa população, é provável que os valores do NCEP sejam muito elevados na identificação de obesidade central. Estudos locais, prospectivos, são necessários para se estabelecer valores limítrofes, considerando os padrões de morbidade e mortalidade dos brasileiros.

Pesquisadores do JBDS têm utilizado os valores de corte de IMC de 25 kg/m² para nipo-brasileiros para diagnosticar obesidade, e de cintura de 80 e 90 cm para mulheres e homens, respectivamente, para obesidade central. Com base nesses critérios, altas prevalências têm sido documentadas, o que denota risco elevado para SM nesse estrato da população brasileira.

Do ponto de vista fisiopatológico, a importância da obesidade decorre em grande parte do fato de ser um estado de inflamação subclínica crônica. A hipertrofia dos adipócitos resulta em secreção aumentada de citocinas pró-inflamatórias; a infiltração desse tecido por monócitos amplia a cascata inflamatória. Dentre as adipocitocinas com ação pró-inflamatória estão o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas (IL) que estimulam a síntese hepática de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) e o fibrinogênio. Mediadores inflamatórios participam do processo aterosclerótico e vários estudos revelam o valor da PCR na predição de eventos cardiovasculares.

O TNF- α , além de participar da resposta inflamatória, deteriora o metabolismo glicolipídico. Uma vez que sua produção é proporcional ao grau de adiposidade, esses efeitos encontram-se exacerbados na obesidade. Em alguns estudos, o TNF- α não se correlacionou ao IMC, mas sim à razão cintura/quadril. Estima-se que 25% da IL-6 do organismo seja secretada pelo tecido adiposo, sendo que o visceral libera de 2 a 3 vezes mais que o subcutâneo. A IL-6 encontra-se elevada em indivíduos obesos e diminui em resposta à perda de peso. Há evidências de correlação da IL-6 com o IMC razão cintura-quadril, níveis de ácidos graxos livres, insulinemia e HOMA-IR. Observou-se que a IL-6 determinou redução da secreção de adiponectina e que níveis elevados são preditivos de DM2 e infarto do miocárdio. O último desfecho pode estar relacionado à sua ação deletéria no sistema de coagulação. Tais ações sugerem papel relevante na patogênese da SM e doença cardiovascular (DCV). A adiponectina, em contraste com outras adipocitocinas, encontra-se diminuída na obesidade, DM2, dislipidemia e DCV; estudos sugerem ser fator de risco independente.

O impacto de alimentos ou padrões alimentares sobre esses biomarcadores tem sido investigado para identificar a instalação do processo fisiopatológico da SM. Padrões alimentares que incluem alto consumo de frutas, verduras e legumes, bem como de ácidos graxos insaturados, associam-se a melhor perfil desses biomarcadores, enquanto aqueles contendo altos teores de gorduras saturadas e trans formam o pior perfil. Ficou comprovado que alimentos com propriedades antioxidantes, contendo ácidos graxos ômega-3 ou ômega-9 (caso do azeite de oliva), atuam positivamente sobre marcadores de risco cardiometabólico, ao passo que os ricos em gorduras saturadas tendem a aumentá-los. Na mesma linha dos achados de estudos em animais e *in vitro*, ensaios clínicos demonstram efeitos distintos de diferentes composições de dieta na inflamação. Já se descreve o efeito deletério agudo dos ácidos graxos saturados no metabolismo pós-prandial. Estudo que comparou indivíduos com SM com controles saudáveis observou hiperlipidemia pós-prandial mais prolongada no primeiro grupo, o que se associou a maiores concentrações de marcadores inflamatórios.

Em suma, as evidências disponíveis indicam que a dieta influencia o perfil de risco cardiometabólico dos indivíduos mediado pela inflamação. Citocinas inflamatórias agravam o estado de RI presente na SM. Essa linha de pesquisa reforça a importância dos hábitos alimentares na prevenção de DCNTs, uma vez que provocam efeitos fisiopatológicos a curto prazo, podendo, a longo prazo, produzir anormalidades metabólicas que elevam o risco cardiovascular.

Contribuição de hábitos dietéticos para adiposidade corporal na síndrome metabólica

Uma vez que a alimentação inadequada contribui, juntamente com a inatividade física, para o aparecimento da obesidade abdominal, é considerada importante fator de risco modificável para o desenvolvimento de SM e DCV. O papel de nutrientes e/ou padrões dietéticos na fisiopatogênese de doenças cardiometabólicas tem sido bastante investigado, embora existam limitações inerentes dos métodos que dificultam o estabelecimento das relações causais definitivas. Hoje se sabe que alguns nutrientes modificam o risco cardiometabólico independentemente do aumento da adiposidade corporal.

O papel deletério da ingestão excessiva de gorduras saturadas no metabolismo

glicolipídico é evidenciado em estudos com modelos animais e com humanos. Ácidos graxos saturados, bem como os *trans*, induzem um estado inflamatório subclínico e anormalidades no metabolismo glicolipídico. Além de atuar em fatores de risco, o consumo de gorduras saturadas também se mostra diretamente associado ao aumento de adiposidade corporal, outro fator de risco independente para DCV.

Por outro lado, também existem evidências de que alto consumo de ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) ômega-3 (presente principalmente em peixes de águas frias) e monoinsaturados (MUFA) ômega-9 (presente no azeite de oliva) seja benéfico para prevenção e/ou controle de SM e DCV. Estudos *in vitro* e *in vivo* revelam efeitos anti-inflamatórios dos ácidos graxos ômega-3 (Pischon *et al.*, 2003; Sharman e Volek, 2004; Calder, 2011), bem como sua atuação nutrigenômica, que reduz a expressão de genes pró-inflamatórios. Metanálise recente mostrou que a substituição de ácidos graxos saturados por MUFA ou PUFA pode ser benéfica para indivíduos com SM ou DM2 pela redução na inflamação e melhora na sensibilidade à insulina e no perfil lipídico. Além disso, há evidências de que dietas ricas em PUFA não promovem aumento do peso corporal e são mais facilmente mantidas que as *low-fat*. Estudos recentes têm ressaltado que esse tipo de dieta pode não ser o mais eficaz para a perda de peso a longo prazo e, ainda, que a diminuição de gorduras totais pode, na ausência de orientações dietéticas adequadas, compensatoriamente levar a aumento no consumo de carboidratos refinados, o que não contribui para melhora do perfil lipídico porque acentua a hipertrigliceridemia, tampouco para a redução da obesidade abdominal ou prevenção do DM2.

Populações que consomem quantidades moderadas ou elevadas de PUFA (até 40 a 45% do valor calórico total) e baixas de saturados apresentam menor mortalidade por DCV. Estudo realizado na Espanha evidenciou o papel protetor da dieta mediterrânea com suplementação de azeite de oliva ou oleaginosas na redução da mortalidade cardiovascular. Outros estudos, de prevenção secundária, também têm relatado melhora de fatores de risco com adoção de dieta rica em azeite de oliva extravirgem, quando comparada à dieta *low-fat* (dados não publicados do estudo CordioPrev). É importante ressaltar que, nesses estudos, os benefícios do azeite não foram apenas decorrentes do tipo de ácidos graxos, mas também de compostos fenólicos presentes nos azeites de oliva extravirgem. De fato, a aderência ao padrão mediterrâneo também apresentou associação negativa com o desenvolvimento de SM e DM2 e com componentes da SM

Em estudos de intervenção com dietas similares à do mediterrâneo, os resultados também foram favoráveis. Em um deles, observou-se redução nas concentrações de LDL-c e aumento de HDL-c após a substituição de dieta rica em gorduras saturadas por ricas em MUFA. Além dos efeitos sobre fatores de risco cardiovascular clássicos, observou-se melhora nas apolipoproteínas A e B. Em ensaio clínico realizado na Itália, indivíduos com SM foram aconselhados a aumentar o consumo de grãos integrais, hortaliças, frutas, oleaginosas e azeite de oliva visando à redução de risco cardiovascular. Após 2 anos de intervenção, melhoraram parâmetros antropométricos, clínicos e bioquímicos comparados àqueles em dieta denominada prudente, mostrando ser esta dieta efetiva em melhorar RI, função endotelial, inflamação e reduzir a prevalência de SM.

Invariavelmente relata-se papel importante dos PUFA na prevenção e controle de dislipidemias, redução da RI e em outros fatores da SM. O consumo de azeite de oliva e oleaginosas – como castanhas e nozes – deve ser estimulado, atentando-se ao consumo energético total proposto. Além deles, outra característica marcante à qual se atribui benefícios da dieta mediterrânea e de outros padrões alimentares saudáveis é o alto teor de frutas, verduras e legumes, bem como de cereais e grãos integrais. Esses alimentos apresentam elevado conteúdo de fibras solúveis ou insolúveis, consideradas relevantes no controle da adiposidade corporal, bem como no controle de dislipidemias, DM2, SM e mesmo alguns tipos de câncer. No *Nurses' Health Study*, o ganho de peso após 12 anos de acompanhamento foi associado diretamente ao consumo de produtos alimentícios à base de grãos refinados e inversamente à ingestão de fibras e grãos integrais. Na mesma linha, uma coorte de homens jovens mostrou que cada 40 g de ingestão de grãos integrais associavam-se a uma redução de 0,49 kg no ganho de peso.

As fibras solúveis (presentes em frutas, hortaliças, aveia, cevada e leguminosas), em especial devido à sua viscosidade, atuam favoravelmente sobre o metabolismo glicolipídico. Elas possibilitam menores picos da glicemia pós-prandial e potencialmente resultam em efeitos benéficos sobre a sensibilidade à insulina. Alguns autores também têm atribuído os efeitos favoráveis das fibras na obesidade e DM2 à maior saciedade, devido a aumento no tempo da mastigação e diminuição na velocidade de absorção de macronutrientes. Acredita-se que isso se deve à capacidade das fibras

solúveis de formar soluções viscosas que prolongam o esvaziamento gástrico e, consequentemente, promovem inibição do transporte de glicose, TG e colesterol no intestino. Ademais, tais fibras podem interferir na absorção e no ciclo entero-hepático do colesterol, resultando em redução da sua concentração sérica. Em última análise, o consumo desse tipo de fibras favorece um perfil glicêmico e de lipoproteínas de menor risco para doença cardiovascular.

Já as fibras insolúveis (presentes nos grãos integrais) diminuem a velocidade do trânsito e da absorção intestinal de nutrientes. As elevações glicêmicas são menos pronunciadas nas refeições que incluem alimentos integrais, resultando em menor estímulo sobre as células β e, portanto, menos hiperinsulinemia. Há evidências de associação inversa entre consumo de fibras insolúveis e índice de RI (HOMA-IR). Na *Framingham Offspring Study II*, o consumo de grãos integrais associou-se à redução no risco de DM2, por melhora da função da célula β , com aumento da secreção insulínica.

Pesquisas mostram que os benefícios das fibras podem ocorrer também por alteração do estado inflamatório. No National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), após ajuste para variáveis de confusão, o consumo aumentado de fibras associou-se inversamente com PCR elevada. O quartil de maior consumo associou-se à diminuição de 36% do risco de PCR elevada, enquanto a gordura saturada elevou esse risco em 58%. Portanto, os autores concluíram que fibra e gordura saturada podem mediar a relação entre dieta, inflamação e risco cardiom metabólico.

As Diretrizes sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose recomendam para a redução da colesterolemia o consumo de 20 a 30 g de fibra alimentar por dia para adultos, das quais de 5 a 10 g provenientes de fibras solúveis. Tal recomendação ocorre na mesma linha da OMS, que preconiza para a prevenção de DCNTs consumo de fibras maior que 25 g por dia, por meio de frutas, hortaliças e grãos integrais.

Além dos benefícios associados à presença de fibras, o consumo de frutas e hortaliças promove outros benefícios pela diversidade de micronutrientes existentes (alta densidade de nutrientes e baixa densidade energética). Estudo mostrou que a capacidade antioxidante total da dieta, especialmente em razão das frutas e hortaliças, está associada a componentes da SM (pressão arterial e glicemia) em jovens adultos. Dessa maneira, diversos investigadores ressaltam que o conceito de 5 porções de

vegetais ao dia, sendo 2 de frutas e 3 de hortaliças, é adequado para a redução do risco cardiometabólico.

As recomendações de dieta saudável para SM são compatíveis com as preconizadas para a população geral, com reduções no valor calórico total para perda de peso. Sendo assim, sociedades científicas preconizam para a prevenção de eventos cardiovasculares uma dieta normolipídica (de 25 a 35% das calorias totais), restrita em gordura saturada e colesterol e rica em ácidos graxos insaturados. Além disso, ressalta a importância da restrição do consumo de gordura trans e do ajuste das calorias ao peso desejável. O consumo de carboidratos integrais deve ser estimulado e corresponder à metade do total de carboidratos ingeridos.

Na avaliação do risco associado à alimentação, recomenda-se focar em padrões dietéticos e não apenas em nutrientes isolados. Estudos prospectivos como o ARIC comprovaram o impacto deletério do consumo do padrão dietético ocidental – caracterizado por alta ingestão de grãos refinados, carnes processadas, frituras e carne vermelha – no risco de SM. Ao analisar componentes dietéticos individuais, encontrou-se risco de desenvolver SM 26% maior no mais alto quintil de ingestão de carnes, 25% no maior tercil de consumo de frituras e 34% no maior tercil de refrigerantes *diet*, enquanto a ingestão de produtos lácteos pareceu ser protetora (risco 13% menor de SM).

O padrão Abordagem Dietética para Parar a Hipertensão (DASH), caracterizado pelo consumo aumentado de frutas, hortaliças, lácteos pobres em gorduras e grãos integrais, além de reduzida em gorduras saturadas, totais e colesterol e restrita em 2,4 g de sódio, tem sido associado à proteção cardiovascular. Em ensaio clínico randomizado controlado envolvendo portadores de SM, aqueles que consumiram a dieta DASH – em comparação com a dieta controle – apresentaram elevação do HDL-*c* e redução do peso corporal, pressão arterial, TG e glicemia, indicando que esse tipo de dieta pode reduzir o risco cardiometabólico.

Dietas pobres em carboidrato tornaram-se populares em razão de seus resultados para a perda de peso a curto prazo. Entretanto, tais dietas são tipicamente ricas em ácidos graxos saturados e deficientes em frutas, hortaliças e grãos integrais, padrão dietético que contrasta com as recomendações para proteção cardiometabólica. Além disso, estudos em modelos animais mostraram que dietas ricas em ácidos graxos

saturados e pobres em carboidratos (menos de 20% do VCT) atuam de maneira negativa sobre diversos territórios, e pode promover redução na densidade mineral óssea e alterações hormonais.

Entre os padrões alimentares aqui referidos, é o mediterrâneo que acumula as maiores evidências de benefícios à saúde cardiometabólica, e as publicações nessa linha não estão mais restritas aos pesquisadores da região mediterrânea. Além dos grandes estudos realizados na Espanha e Itália (como Predimed e CordioPrev) considerados referências para descrever os efeitos de dietas na prevenção de DCV, outros conduzidos fora de países mediterrâneos também têm mostrado papel de componentes da dieta na prevenção e controle de DCNTs. Análise recente do *Nurses' Health Study* mostrou que aderência ao padrão de dieta mediterrâneo estava associada a maior longitude de telômeros, um importante marcador biológico relacionado com o envelhecimento.

A estratégia básica para prevenção e tratamento da SM inclui mudanças no estilo de vida, entre as quais a dieta apresenta papel fundamental. Nesse contexto, as recomendações nutricionais não devem focar apenas em nutrientes específicos, mas, sim, ser baseadas em padrão dietético saudável. Esse padrão deve ter como foco especialmente a qualidade de gorduras consumidas (adequação do consumo de ácidos graxos saturados e restrição de ácidos graxos trans), como aumento do consumo de insaturadas (em especial azeite de oliva extravirgem), e estimular a ingestão de alimentos ricos em fibras – grãos integrais, frutas e hortaliças – garantindo balanceamento adequado de macronutrientes e micronutrientes necessários à saúde.

Dietas extremamente radicais, que enfatizam apenas um macronutriente, trazem diversos prejuízos metabólicos. As recomendações devem ser baseadas em alimentos ou padrões alimentares que já tiveram seus benefícios comprovados na literatura. Para a prevenção e o controle do DM2 e da SM, recomenda-se dieta balanceada em micronutrientes, substituição de ácidos graxos saturados por insaturados (principalmente ômega-3 e ômega-9) e aumento de fibras. A associação de dieta saudável com atividade física representa a melhor estratégia para perda de peso e para melhora de diversos marcadores de risco.

Obesidade e síndrome metabólica em populações com

ênfase na nipo-brasileira

A prevalência de obesidade em diferentes populações é objeto de estudo de outro capítulo deste livro. Com relação à SM, relatam-se prevalências que variam desde 1,7% (em mulheres italianas) até 56,7% (em índias americanas). O NHANES II revelou que 23,1% da população americana apresentavam SM pelo NCEP. Mulheres de origem mexicana (35,6%), mulheres afro-americanas (25,7%) e caucasoides (22,8%) apresentam prevalências maiores que a dos homens dos respectivos grupos étnicos (28,3%, 16,4% e 24,8%). A taxa encontrada nos nipo-brasileiros é uma das maiores do mundo, semelhante às encontradas no *Strong Heart Study*. As prevalências de SM descritas na literatura apresentam uma ampla variação, em parte devido a diferentes critérios empregados para o diagnóstico e faixas etárias diversas, o que limita a comparabilidade das estimativas em nível mundial. Ademais, fatores genéticos e ambientais devem influenciar a ocorrência da SM nas populações.

Não estão disponíveis estudos nacionais referentes à prevalência de SM que sejam representativos da população brasileira. Existem algumas publicações, porém de abrangência limitada. Em amostra de população rural da Bahia, encontrou-se prevalência ajustada de 24,8%, sendo maior entre as mulheres (38,4% *versus* 18,6% em homens). Em população urbana de nipo-brasileiros, as taxas são bem mais elevadas, podendo sugerir que certos fatores de risco atuem de forma intensa no ambiente urbano.

Diante do reconhecido papel de fatores dietéticos e do elevado percentual de nipo-brasileiros com excesso de peso, o JBDS buscou aprofundar o conhecimento sobre o impacto de hábitos de vida ocidentais na gênese das doenças que compõem a SM. Estudos semelhantes já haviam sido conduzidos nos EUA, explorando os efeitos da imigração japonesa ao Ocidente. Os achados em nipo-americanos sugeriam que certa proteção contra o DM2 dos residentes do Japão desaparecia nos imigrantes que aumentavam a gordura corporal e passavam a apresentar altas prevalências da doença, apoiando a participação do ambiente ocidental.

Os trabalhos do JBDS foram realizados junto à população nipo-brasileira residente em Bauru, interior de São Paulo. Levantamento demográfico dessa ocasião contabilizava 2.954 indivíduos de primeira a quarta geração. A primeira fase do Estudo (1993) buscou estimar a prevalência de DM2 e estados pré-diabéticos em indivíduos de primeira geração (nascidos no Japão ou isseis) e segunda geração (nascidos de pais

da primeira geração ou nisseis). Na segunda fase (2000), foram envolvidos além dos indivíduos da primeira fase, todos os isseis e nisseis a partir de 30 anos de idade. O foco de interesse deixou de ser apenas o DM2, ampliou-se para suas complicações e demais componentes da SM. O conjunto dos achados posteriormente motivaria a realização de sua terceira fase, de intervenção no estilo de vida.

► Lições da população nipo-brasileira

Entre os 647 nipo-brasileiros entre 40 e 79 anos de idade, participantes da primeira fase do JBDS, foram encontrados 22,6% portadores de DM2, sem diferença significativa entre os sexos. Essa prevalência era três vezes a encontrada no Japão e similar à dos nipo-americanos residentes em Seattle. Questionava-se por que a população nipo-brasileira, exposta ao mesmo ambiente que o restante dos brasileiros, apresentava prevalência tão superior. Análises preliminares apontavam associação entre ganho de peso na vida adulta com distúrbios da tolerância à glicose. Aparentemente, a coexistência de gerações possibilitaria conhecer se a manutenção de costumes mais orientais por parte da primeira geração teria alguma proteção contra ganho de peso e distúrbios metabólicos. A análise por escalas sociométricas mostrou que, de fato, a segunda geração afastava-se mais dos hábitos tradicionais japoneses. Apesar disso, as diferenças de prevalências de DM2 entre as gerações não foram significativas.

Ainda mais alarmante foi a prevalência encontrada na segunda fase, quando 36% dos nipo-brasileiros apresentavam DM2, uma das maiores taxas detectadas mundialmente. Interpretou-se que deveria haver uma forte suscetibilidade genética que, associada a condições ambientais desfavoráveis, relacionadas com o estilo de vida ocidental, estariam contribuindo para esse quadro. Sendo a obesidade o principal fator de risco para a doença, sua ocorrência foi também investigada, bem como outras comorbidades.

Utilizando-se o valor de corte de IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ para definir obesidade nos nipo-brasileiros, encontrou-se prevalência de 34,6% para homens e de 39,6% para mulheres de primeira geração, sendo mais acentuada na segunda geração. Os nipo-brasileiros, em média, não apresentam valores de IMC elevados, porém é bastante alta a prevalência de obesidade central, diagnosticada pela razão cintura-quadril.

Dante desse cenário, o JBDS ampliou seu foco de investigação, passando a ser denominado Estudo de Diabetes e Doenças Associadas na População Nipo-Brasileira. Estimativas da frequência de SM foram realizadas com diferentes critérios. Com uma adaptação dos critérios do NCEP para circunferência da cintura, adequados à populações asiáticas, os pesquisadores relataram que mais da metade daqueles indivíduos apresentavam SM. O interesse se voltou para os possíveis fatores ambientais que reconhecidamente contribuem para o ganho de peso, em particular os dietéticos. Essa linha foi explorada com base em dados sistematicamente coletados por meio de instrumento previamente validado para essa população. Os achados sobre a dieta dos nipo-brasileiros de Bauru serviram de base para a condução da terceira fase do JBDS, desenvolvida entre 2005 e 2007.

► Fatores dietéticos na predição e controle da síndrome metabólica em nipo-brasileiros

A hipótese testada pelo JBDS é a de que, entre os fatores ambientais, certos hábitos alimentares (consumo excessivo de gorduras e reduzido de fibras) e inatividade física são determinantes na suscetibilidade aumentada da população nipo-brasileira à obesidade e a doenças cardiometaabólicas no ambiente ocidental.

De fato, resultados da primeira fase mostraram que a dieta dos nipo-brasileiros de Bauru continha o dobro do percentual de gordura em relação ao valor energético total quando comparada à consumida no Japão (Tabela 13.1).

Na segunda fase, a ingestão de gorduras – ajustada para diversos fatores – mostrou-se independentemente associada à SM, e o consumo de ácido graxo linoleico sugeriu papel protetor (Figura 13.1). Na coorte acompanhada de 1993 a 2000, observou-se que em homens nipo-brasileiros a ingestão de carnes vermelhas associou-se à ocorrência da SM (Figura 13.2). Baixa atividade física também foi observada nessa mesma população. Os achados sugeriam fortemente que hábitos dietéticos associados à baixa atividade física poderiam contribuir para a obesidade central e os consequentes distúrbios metabólicos nos nipo-brasileiros.

Os principais achados do JBDS sobre a morbidade da população nipo-brasileira de Bauru foram amplamente divulgados como comprovação de seu alto risco cardiovascular, associado aos clássicos fatores de risco cardiovascular. Diante do

evidente risco para eventos cardiovasculares, havia a necessidade de instituir medidas de prevenção ou controle dessas doenças.

Estudos epidemiológicos já forneceram evidências inequívocas da eficácia das mudanças no estilo de vida (hábitos dietéticos e atividade física) sobre a incidência de DM2 e SM. Entretanto, complexa infraestrutura e grandes montantes de recursos (financeiros e humanos) empregados nesses estudos não são viáveis à realidade dos serviços de saúde pública de países em desenvolvimento. É um desafio instituir estratégias de intervenção em mudança de estilo de vida adaptadas para a realidade de países em desenvolvimento que também sejam capazes de trazer benefícios no perfil cardiometabólico de populações de risco.

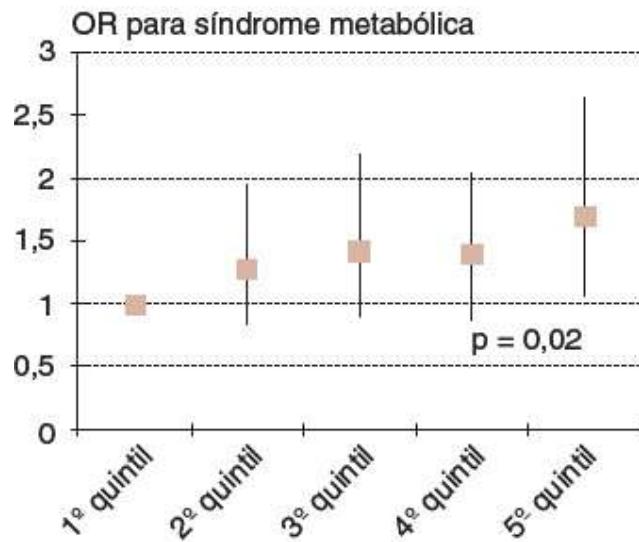
Tabela 13.1 Média do consumo de macronutrientes dos japoneses e migrantes japoneses.

	Bauru, Brasil	Seattle, EUA ^a	Japão ^b
Idade (anos)	40 a 79	45 a 74	45 a 69
Energia (kcal)	2.970	2.137	2.016
Carboidrato (%)	53,1	48,5	61,1
Proteína (%)	14,5	16,5	14,8
Gordura (%)	32,4	32,4	16,7

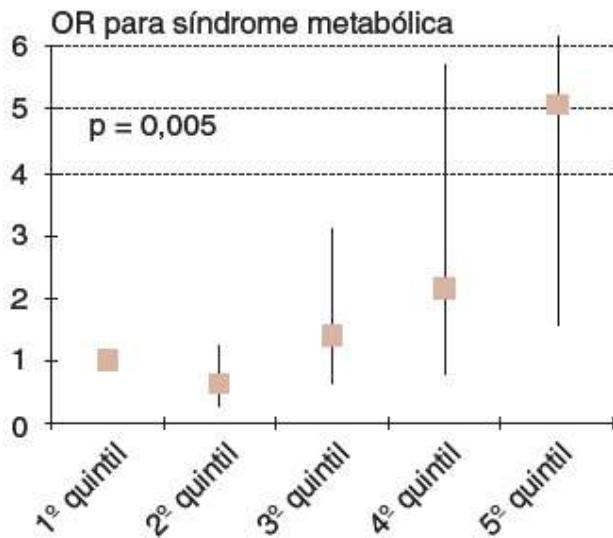
^aTsunehara C, Leonetti DL, Fujimoto WY. Am J Clin Nutr. 1990; 52:731-8.

^bKawate R, Yamakido M, Nishimoto Y, Bennett PH, Hamman RF, Knowler WC. Diabetes Care 2. 1979;161-70,. Science and Technology Agency. Natural Resources Investigative Society, eds. Standard table of nutritive values of Japanese foods, supplement. 3rd ed. Tokyo: Japanese Ministry of Finance Printing Office 1976.

Ingestão de frituras



Ingestão de gordura total



Ingestão de ácido graxo linoleico

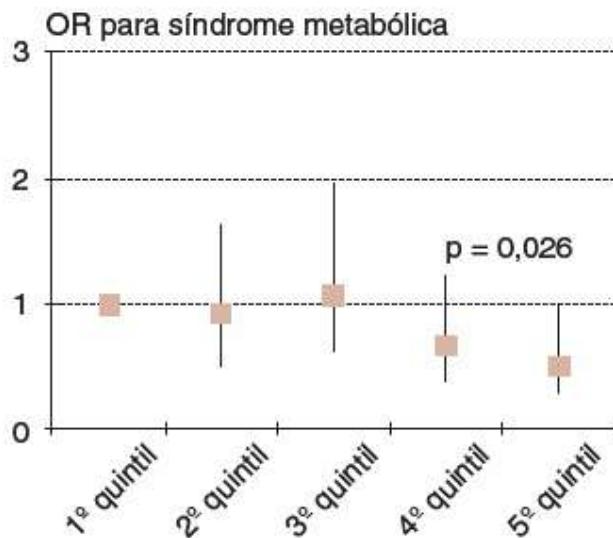


Figura 13.1 Razões de chances (OR) para síndrome metabólica em nipo-brasileiros segundo quintis de ingestão de nutrientes, ajustadas para idade, sexo, atividade física, escolaridade, fumo, geração, calorias totais, fibra, álcool.

Diante do preocupante quadro de morbidade dessa população nipo-brasileira, desenvolveu-se a terceira fase do estudo, intitulada “Intervenção sobre o estilo de vida da população nipo-brasileira de alto risco para SM, residentes em Bauru, SP”. A hipótese era a de que um programa de intervenção no estilo de vida resultaria em benefícios sobre o perfil de risco cardiom metabólico da população envolvida.

Em 2005, 728 nipo-brasileiros de primeira e segunda gerações, que haviam participado da segunda fase do estudo, aderiram ao programa de 2 anos de intervenção de mudança em estilo de vida. Após o primeiro ano, 650 indivíduos foram reavaliados e 500, em 2007. A estratégia de intervenção no estilo de vida baseou-se fundamentalmente na orientação de dieta saudável e prática de atividade física. Os participantes foram agendados para consulta individual com nutricionista, sessões em grupo para recomendações de dieta e atividade física e eventos de exercício para a comunidade. As dietas foram orientadas segundo o estado nutricional inicial e avaliadas por três recordatórios alimentares de 24 h. Estimulou-se a prática de 30 min/dia de atividade física, na maioria dos dias da semana. O estudo incluiu três momentos de avaliação clínico-laboratorial: basal, após o primeiro e segundo ano de intervenção, quando os indivíduos eram submetidos a exame médico; avaliação com nutricionista e educador físico; e coletas de sangue para determinação de parâmetros bioquímicos, hormonais e marcadores inflamatórios. As metas foram: perda de pelo menos 5% do peso, redução do consumo de gordura e aumento de fibras e prática de, no mínimo, 150 min de exercício por semana.

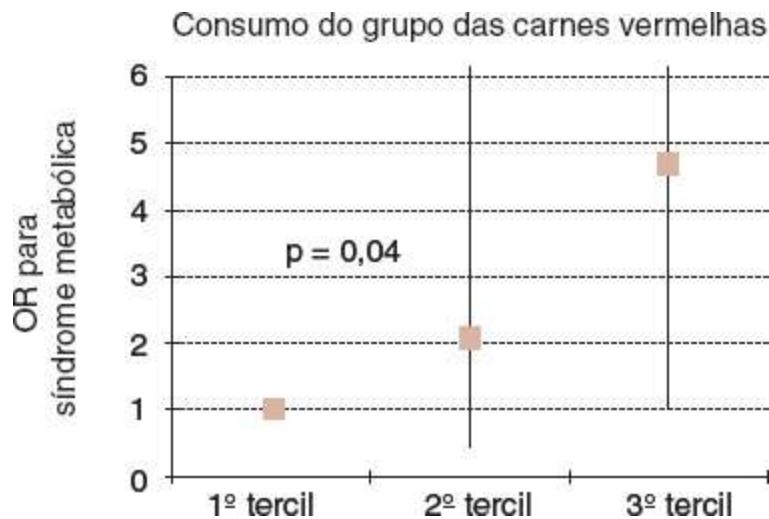


Figura 13.2 Razão de chance (OR) de síndrome metabólica na coorte de homens nipo-brasileiros segundo tercil de consumo do grupo das carnes vermelhas, ajustado para sexo, idade, tabagismo, educação, geração, atividade física, consumo de energia, fibra e álcool.

Após 1 ano de intervenção, foi observada redução significante no IMC e circunferência abdominal. Apesar de queda discreta nos parâmetros antropométricos, houve melhora significativa na pressão arterial, glicemia, perfil lipídico e escore de Framingham, em comparação ao comportamento no período pré-intervenção. O *Finnish Diabetes Prevention Study* e o *Diabetes Prevention Program* (DPP) mostraram que é possível a prevenção de DM2 com pequena redução da adiposidade. Na versão india do DPP, o IDPP, houve redução de 26,4% no risco relativo de DM2 sem alteração significativa de peso ou circunferência abdominal na população. Em outro estudo conduzido no Japão, a redução no risco de desenvolver DM2 foi mais acentuada do que aquela esperada pela diminuição no IMC, sugerindo que o efeito benéfico das intervenções pode não ser atribuído somente às reduções na adiposidade corporal.

Após 2 anos, permaneceram as reduções nas médias das variáveis antropométricas, clínicas e na maioria das metabólicas, com exceção da glicemia e do TG que não atingiram significância estatística. O impacto do programa não dependeu do número de metas atingidas. Após excluir os indivíduos com DM2 no início do estudo, 72,5% dos indivíduos mantiveram ou regrediram seu estado de tolerância à glicose. Níveis mais baixos de PCR no início do estudo tiveram associação independente com a manutenção ou regressão do grau de tolerância à glicose após 2 anos de intervenção, ajustado para

insulina, idade e variáveis antropométricas (Tabela 13.2). Os indivíduos mais velhos e aqueles com menores níveis de PCR, IMC e circunferência abdominal foram os mais propensos a responder ao programa de intervenção.

A intervenção trouxe benefício no perfil cardiometabólico de nipo-brasileiros de alto risco cardiovascular (RCV). A comparação com as mudanças observadas no período pré-intervenção reforçou o papel da intervenção na melhora de parâmetros antropométricos, clínicos e laboratoriais dos participantes. Conclui-se que o programa foi efetivo em manter ou regredir o grau de tolerância à glicose após 2 anos de intervenção na maioria dos indivíduos sem DM2. Os achados sugerem que o estadiamento inflamatório pode ser preditivo de deterioração do metabolismo da glicose, independentemente da adiposidade corporal.

Em uma subanálise dessa população, os pesquisadores investigaram se as mudanças na qualidade da gordura ingerida estariam relacionadas com a melhora dos distúrbios do metabolismo da glicose. Em cerca de 150 nipo-brasileiros com pré-diabetes foi avaliado o efeito das gorduras dietéticas por meio de análise de regressão múltipla. Os achados sugerem efeito protetor independente do consumo de ácidos graxos ômega-3 e de uma alta razão ômega-3:ômega-6 sobre o metabolismo da glicose.

Tabela 13.2 Fatores preditivos da não deterioração de tolerância à glicose de nipo-brasileiros submetidos a 2 anos de intervenção por meio de mudanças em hábitos de vida. Ajustes para o índice de massa corporal ou circunferência da cintura não alteram os resultados.

	Odds Ratio (IC 95%)	P
≥ 60 anos	0,53 (de 0,26 a 1,10)	0,06
GJA ou TGD	5,9 (de 2,8 a 12,2)	< 0,001
PCR ≥ 0,14	1,00	
PCR ≥ 0,04 a < 0,14	2,2 (de 1,0 a 4,9)	0,06
PCR < 0,04	3,3 (de 1,3 a 9,1)	0,01

GJA: glicemia de jejum alterada; TGD: tolerância à glucose diminuída. PCR: proteína C reativa.

Considerações finais

A literatura dispõe de evidências consistentes sobre a contribuição de fatores ambientais (dieta e inatividade física) para o aumento da adiposidade corporal, que constitui importante fator de risco para as principais doenças responsáveis por mortes nas populações. Em particular, fatores relacionados com um padrão dietético ocidental, rico em gorduras saturadas e pobre em fibras alimentares, tem sido associado a maior risco cardiometabólico em estudos epidemiológicos. Estudos de populações migrantes, como é o caso dos japoneses nas Américas que alteraram radicalmente seu padrão alimentar no novo ambiente, representaram uma oportunidade para investigar essa linha de pesquisa. Por outro lado, estudos epidemiológicos e ensaios clínicos evidenciam que o padrão mediterrâneo de dieta, rica em MUFA e PUFA, além de alimentos ricos em fibras e polifenóis, se associam a menor incidência de doenças metabólicas e cardiovasculares. Dessa maneira, as mais modernas recomendações nutricionais reforçam a importância de se atentar não apenas para quantidades de nutrientes mas, particularmente em relação às gorduras, para os seus subtipos.

Muitos avanços foram realizados com o objetivo de elucidar os mecanismos pelos quais padrões de dietas favorecem ou não o ganho de peso. A ativação da resposta inflamatória e indução de RI, envolvidas na obesidade e comorbidades, pode ser mediada por modificações na flora intestinal provocada por hábitos alimentares – entre outros fatores.

Limitações dos instrumentos de avaliação do consumo alimentar ainda dificultam assegurar relações causais com morbidades.

Bibliografia recomendada

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006 23(5):469-80.

Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart C, James PT, Loria CM, Smith Jr SC. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120:1640-5. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for

diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31(1):S61-S78.

Azadbakht L, Mirmiran P, Esmaillzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a dietary approaches to stop hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28:2823-31.

Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16(5):442-3.

Bielohuby M, Sisley S, Sandoval D, Herbach N, Zengin A, Fischereder *et al.* Impaired glucose tolerance in rats fed low-carbohydrate, high-fat diets. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305(9):E1059-70.

Biesalski HK. Diabetes preventive components in the Mediterranean diet. *Eur J Nutr* 2004; 43(suppl 1):1/26-1/30.

Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):933-9.

Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine* 2004; 23:177-82.

Bos MB, de Vries JHM, Feskens EJM, van Dijk SJ, Hoelen, DW *et al.* Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20:591-8.

Bulcão C, Ferreira SR, Giuffrida FM, Ribeiro-Filho FF. The new adipose tissue an adipocytokines. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2:19-28.

Calder PC. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma Eu *J Pharmacol* 2011; 668 Suppl 1:S50-8.

Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(2):351-75.

Ceriello A, Esposito K, La Sala L, Pujadas G, De Nigris V, Testa R, Bucciarelli I Rondinelli M, Genovese S. The protective effect of the Mediterranean diet on endothelial resistance to GLP-1 in type 2 diabetes: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13(1):140.

Chuang SY, Chen CH, Chou P. Prevalence of metabolic syndrome in a large health check-up population in Taiwan [abstract]. *J Chin Med Assoc* 2004; 67(12):611-20.

Costa MB, Ferreira SRG, Franco LJ, Gimeno SGA, Iunes M for the JBDS Group. Dietary patterns in an at risk population for glucose intolerance. *J Epidemiol* 2000; 10(2):111-7.

Crous-Bou M, Fung TT, Prescott J, Julin B, Du M, Sun Q, Rexrode KM, Hu FB, I

Vivo I. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. BMJ 2014; 349:66-74.

Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia Rios A, Perez-Caballero AI, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Mediterranean diet and cardiovascular risk: beyond traditional risk factors. Crit Rev Food Sci Nutr 2014. Doi:10.1080/1040

Després JP & Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 2006 444/14:881-7.

Doro AR, Gimeno SGA, Hirai AT, Matsumura LK, Ferreira SRG. Análise da associação de atividade física à síndrome metabólica em estudo populacional de nipo-brasileiros. Arq Bras Endocrinol Metab 2006; 50(6):1066-74.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365:1415-28.

Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract 2003; 9(3):237-52.

Esposito K, Ceriello A, Giugliano D. Diet and the metabolic syndrome. Metab Synd Relat Disord 2007; 5(4):291-5.

Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. JAMA 2004; 292(12):1440-6.

Esposito K, Ceriello A, Giugliano D. Diet and the metabolic syndrome. Metab Synd Relat Disord 2007; 5:291-6.

Esposito K, Giugliano D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. Euro Heart J 2006; 27:15-20.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós E et al., for PREDIMED Study Investigators Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Engl J Med 2013; 368:1279-90.

Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. Vitam Horm 2006; 74:433-77.

Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27:996-1003.

Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. Appl Physiol Nutr Metab 2007; 32(1):46-60.

Ferdinand KC, Clark LT. The epidemic of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in African-Americans. Rev Cardiovasc Med. 2004; 5(suppl. 3):S28-S33.

Ferreira SRG, Almeida B, Siqueira AFA, Khawali C. Intervenções na prevenção d

diabetes mellitus tipo 2: é viável um programa populacional no nosso meio? Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49(4):479-84.

Ferreira SRG, Almeida-Pititto B. Uma reflexão sobre a imigração japonesa ao Brasil sob o ângulo da adiposidade corporal. Arq Bras Endocrinol Metab 2009; 53(2):175-82.

Ferreira SRG, Iunes M, Franco LJ, Iochida LC, Hirai A, Vivolo MA for the Japanese Brazilian Diabetes Study Group. Disturbances of glucose and lipid metabolism in first and second generation Japanese-Brazilians. Diabetes Res Clin Prac 1996; 34 (Suppl.): S59-S63.

Ferreira SRG, Lerario DDG, Gimeno SGA, Sanudo A, Franco LJ for the Japanese Brazilian Diabetes Study Group. Obesity and central adiposity in Japanese immigrants: role of the Western dietary pattern. J Epidemiol 2002; 12:431-8.

Field AE, Willett WC, Lissner L, Colditz G. Dietary fat and weight gain among women in the Nurses' Health Study. Obesity 2007; 15(4): 967-76.

Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Diabetes Care 2004; 27(10):2444-9.

Freire RD, Castro TG, Cardoso MA, Gimeno SGA, Ferreira SRG. Dietary intake associated with metabolic syndrome in a cohort of Japanese ancestry. Br J Nutr 2006; 96(3):532-38.

Freire RD, Shinzato AR, Cardoso MA, Ferreira SRG for the JBDSG. Dietary fat associated with metabolic syndrome in Japanese-Brazilians. Diabetes Care 2005 28(7):1779-85.

Fujimoto WY, Bergstrom RW, Newell-Morris L, Leonetti DL. Nature and nurture in the aetiology of type 2 diabetes mellitus in Japanese-Americans. Diabet Metab Rev 1989 5:607-25.

Fujimoto WY. The growing prevalence of non-insulin-dependent diabetes in migrant Asian populations and its implications for Asia. Diabetes Res Clin Pract 1992 15:167-84.

Gimeno SGA, Ferreira SRG, Franco LJ, Hirai A, Matsumura L, Moisés RCS for the Japanese-Brazilians Diabetes Study Group. Prevalence and 7-year incidence of type 2 diabetes mellitus in a Japanese-Brazilian population: an alarming public health problem. Diabetologia 2002; 45: 1635-8.

Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C, American Heart Association *et al.* Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109(3):433-8.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA *et al.*

Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112(17):2735-52.

Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. Int J Cardiol 2004; 97(2):257-61.

Hall WD, Clark LT, Wenger NK, Wright JT, Kumanyika SK, Watson *Ket al.* The metabolic syndrome in African-Americans: a review. Ethn Dis 2003; 13(4):414-28.

Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. Curr Diabetes Rev 2006; 2:367-73.

Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. Curr Diab Rep 2005; 5:136-40.

Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006; 444:860-7.

IBGE – Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa d Orçamentos Familiares 2002-2003: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro, IBGE; 2004; 137.

IBGE – Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa d Orçamentos Familiares 2008-2009. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro, IBGE 2011.

Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, Peltonen M, Aunola S *et al.* on behalf of the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetes Care 2008; 31:805-7.

Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington (DC): National Academy Press; 2005.

International Life Sciences Institute. Whole grain intake and insulin sensitivity evidence from observational studies. Nutr Rev. 2004; 62(7):286-91.

Jaber LA, Brown MB, Hammad A, Zhu Q, Herman WH. The prevalence of the metabolic syndrome among Arab-Americans. Diabetes Care. 2004; 27(1):234-8.

Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005; 19:547-66.

Kaczmarczyk MM, Miller MJ, Freund GG. The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. Metabolism 2012; 61(8):1058-66.

Kaline K, Bornstein SR, Bergmann A, Hauner H, Schwarz PE. The importance and effect of dietary fiber in diabetes prevention with particular consideration of whole grain products. Horm Metab Res 2007; 39:697-703.

- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components. A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. JACC 2011; 57; 11:1299-313.
- Kawale R, Hara H, Egusa G, Yamakido M. The high prevalence of diabetes mellitus and hyperinsulinemia among the Japanese American living in Hawaii and Los Angeles. Diabetes Res Clin Pract. 1994; 24 (Suppl.):S37-S42.
- Kesse-Guyot E, Ahluwalia N, Lassale C, Hercberg S, Fezeu L, Lairon D. Adherence to mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: A 6-year prospective study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012; 23(7):677-83.
- King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C reactive protein. Am J Cardiol 2003; 92(11):1335-9.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. The Diabetes Prevention Program: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393-403.
- Kosaka K, Noda M, Kuzuva Y. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Diabetes Res Clin Pract 2005; 67(2):152-62.
- Lakka HM *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002; 288:2709-16.
- Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Kim SW, Zimmet PZ. Prevalence of the metabolic syndrome among Korean metropolitan subjects. Diabetes Res Clin Pract 2004; 65(2):143-9.
- Lerario DDG, Gimeno SGA, Franco LJ, Ferreira SRG. Excesso de peso e implicação da gordura abdominal para a síndrome metabólica em nipo-brasileiros. Rev Saúde Pública 2002; 36(1):4-11.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105:1135-43.
- Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ros E, De Caterina *et al.* Olive oil and health: Summary of the II international conference on olive oil and health consensus report. Jaén and Córdoba (Spain) 2008. Nutr Metabol Cardiovasc Dis 2010; 20:284-94.
- Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, Slattery M *et al.* Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. JAMA. 1999; 282(16):1539-46.
- Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation 2008; 117:754-61.
- MacKeown NM, Meigs JB, Liu S, Wilson PW, Jacques PF. Wholegrain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and

cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. Am J Clin Nutr 2002; 76:390-8.

Malta DC, Andrade SC, Claro RM, Bernal RTI, Monteiro CA. Evolução anual da prevalência de excesso de peso e obesidade em adultos nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal entre 2006 e 2012. Rev Bras Epidemiol Suppl PeNSE 2014; 267-276.

Margioris AN. Fatty acids and postprandial inflammation. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009; 12(2):129-37.

Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. Diabetes 2003; 52(8):2160-7.

Mielke G, Hallal PC, Malta DC, Lee IM. Time trends of physical activity and television viewing time in Brazil: 2006-2012. Int J of Behav Nutr Phys Act 2014; 11:101.

Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informação sobre Mortalidade. Porcentagem de óbitos segundo grupo de causas. Período: 2004. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?edb2006/c04.def>.

Moraes ACF, Silva IT, Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiom metabólico: mecanismos e modulação dietética. Arq Bras Endocrinol Metabol 2014; 58(4):317-27.

NCEP-ATP III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001; 285(19):2486-97.

O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving postprandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. JACC 2008; 51:249-55.

Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semiárido baiano. Arq Bras Endocrinol Metab 2006; 50(3):456-65.

Pan XR, Li GW, Hu UH. Effect of diet and exercise in preventing DM type 2 in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997; 20:537-54.

Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. Circulation 2003; 108:155-60.

Puchau B, Zulet MA, Echávarri AG, Hermsdorff HHM, Martínez JA. Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults. Nutrition 2009; 1-8.

Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte – at the crossroads of energy

- homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144:3765-73.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V and India Diabetes Prevention Programme (IDPP): The Indian Diabetes Prevention Program shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006 49(2):289-97.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-606.
- Resnick HE. Metabolic syndrome in American Indians. *Diabetes Care* 2002; 25: 1246-7.
- Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17:319-26.
- Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez J, Corella D. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* 2014; 5(3):330S-6S.
- Rosenbaum P, Gimeno SGA, Sanudo A, Franco LJ, Ferreira SRG. Analysis of criteria for metabolic syndrome in a population-based study of Japanese-Brazilians. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(4):352.
- Sanchez-Moreno C et al. High-pressurized orange juice consumption affects plasma vitamin C, antioxidative status and inflammatory markers in healthy humans. *J Nutr* 2003; 2204-9.
- Santos AC, Lopes C, Barros H. Prevalence of metabolic syndrome in the city of Port. *Rev Port Cardiol* 2004; 23(1):45-52.
- Sartorelli DS, Damião R, Chaim R, Hirai A, Gimeno SGA, Ferreira SRG for the JBD Dietary v-3v-3 fatty acid and v-3:v-6v-3:v-6 fatty acid ratio predict improvement in glucose disturbances in Japanese Brazilians. *Nutrition* 2010; 26:184-91.
- SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(suppl I):1-28.
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I et al. for the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight Loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008 359:229-41.
- Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low fat diet in overweight men. *Clinical Science* 2004; 107:365-9.
- Siqueira AAF, Franco LJ, Gimeno SGA, Matsumura LK, Barros Junior N, Ferreira SRG for the JBDS Group. Macrovascular disease in a Japanese-Brazilian population of high prevalence of metabolic syndrome: associations with classical and non-

- classical risk factors. *Atherosclerosis*. 2007; 195(1):160-6.
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(3):535-46.
- Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Associação Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade. [I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome]. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 (Suppl) 1:1-28.
- Solá R, Fitó M, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella *et al.* Effect of a traditional Mediterranean diet on apolipoproteins B, A-I, and their ratio: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis* 2010; 218:174-80.
- Souza AM, Bezerra IN, Cunha DB, Sichieri R. Avaliação dos marcadores de consumo alimentar do VIGITEL (2007-2009). *Rev Bras Epidemiol* 2011; 14(1) Supl.: 44-52.
- Schwab U, Lauritzen L, Tholstrup T, Haldorssonii T, Risérus U, Usitupa M, Bacjker W. Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer: a systematic review. *Food Nutr Res* 2014; 10:58.
- Takemura Y, Walsh K, Ouchi N. Adiponectin and cardiovascular inflammatory responses. *Curr Atheroscler Rep*. 2007; 9:238-43.
- Thom T, Haase N, Rosamond *et al.* Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113:e85-151.
- Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanches-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nuñez-Cordob JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007; 30(11):2957-9.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New Eng J Med* 2001; 344(18):1343-50.
- Tushuizen ME, Pouwels PJ, Bontemps S, Rustemeijer C, Matikainen N, Heine R, Taskinen MR, Diamant M. Postprandial lipid and apolipoprotein responses following three consecutive meals associate with liver fat content in type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 211(1):308-14.
- Van Gaal LF, Mertens IL, DeBlock CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006; 444:875-80, 2006.
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive

- protein levels in overweight and obese adults. JAMA 1999; 282:2131-5.
- Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, Bernard MC *et al*. The Medi-RIVAGE study reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. Am J Clin Nutr 2005; 82:964-71.
- Weisell RC. Body mass index as an indicator of obesity. Asia Pacific J Clin Nutr 2002 11 (Suppl): S681-4.
- WHO – World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 2003. [WHO Technical Report Series, 916].
- WHO. (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization. [WHO Technical Report Series, 916].
- WHO. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation: WHO/NCD/NCS199 Contract No: 99.2.
- WHO. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases Geneva: World Health Organization, 2010.
- Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. Publ Health Nutr. 2006 9:105-10.

Tecido Adiposo Ectópico como Fator de Risco para Resistência Insulínica

Thiago Fraga Napoli e João Eduardo N. Salles

Introdução

A definição de obesidade, conforme concentração de peso por área – índice de massa corporal (IMC), determina apenas uma visão quantitativa do excesso ponderal. Entretanto, clinicamente há paradoxos nos quais pessoas com graus maiores de obesidade têm menor disfunção metabólica detectável. Graus de obesidade e complicações não são, necessariamente, diretamente proporcionais.

A interação de tecidos adiposo, hepático e muscular leva à criação de organismos mais ou menos suscetíveis ao desenvolvimento de resistência à insulina (RI). E essa diferença não é apenas de acordo com a quantidade de gordura total, mas com sua distribuição relativa (central × periférica) e atividade inflamatório-lipolítica.

Perfis metabólicos não são similares nem por IMC, massa adiposa total ou distribuição de gordura corporal. Tendo como evidência que não se trata de uma questão quantitativa, mas qualitativa do tecido adiposo (TA), os critérios de circunferência abdominal para diagnóstico de síndrome metabólica variam conforme sexo e etnia.

O próprio processo de ganho de peso, com exposição à dieta hiperlipídica, assim como a obesidade estabelecida são potenciais geradores de RI, que ocorre fundamentalmente por associação de fenômenos metabólicos e inflamatórios.

Resistência insulínica durante processo de ganho de peso

A exposição à dieta hiperlipídica, conforme estudos em animais, favorece a proliferação de certas populações gram-positivas da flora intestinal (Firmicutes – em ratos), que levam ao aumento da permeabilidade intestinal ao lipopolissacáride (LPS) presente no componente gram-negativo (Bacteroidetes), por meio da dissolução das *tight junctions* do epitélio intestinal. Uma vez na circulação, o LPS dispara eventos inflamatórios em baixa, porém constante ou frequente escala, por intermédio dos receptores TLR4 (*tolllike receptor-4*), que ativa vias inflamatórias intracelulares (JNK/IKK), as quais realizam a fosforilação inativadora do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1 – intermediário na transmissão do sinal ativado pelo receptor de insulina) em serina, interrompendo a cascata insulínica.

Em consumo de dieta hiperlipídica é curioso o fato de que pode haver concomitância de estados de RI e ganho ponderal. Em ratos constata-se RI induzida no músculo pela diminuição dos intermediários da via IR/IRS/PI-3 K/Akt (via de sinalização insulínica), assim como no TA. Contudo, em TA (gordura epididimal) houve um desvio da via para substrato IRS-2/Akt, além de ativação da via CAP-Cb (*Casitas b-lineage lymphoma* – Cbl), ambas levando a aumento de transportadores de glicose 4 (GLUT4) e de massa adiposa. Em ratos *knockout* para CAP/Cbl expostos ao mesmo ambiente, o ganho de peso foi proporcionalmente menor.

A dieta hiperlipídica também é causadora de RI em fígado (detalhes adiante) e hipotálamo. A RI hipotalâmica, por sua vez, modula a sensibilidade insulínica hepática.

► **Tecido adiposo visceral e resistência à insulina**

O TA visceral é, mesmo em um contexto de obesidade universal (central+periférica), associado independentemente à RI.

Tal fenômeno é atribuível ao perfil metabólico deste tecido, além de sua localização estratégica que drena diretamente para a circulação portal, despejando seu conteúdo lipídico-inflamatório diretamente sobre o fígado e favorecendo RI.

O TA visceral apresenta maior taxa de lipólise e fornece cerca de 26% dos ácidos graxos livres (AGL) circulantes. Ou seja, produz um quarto dos AGL, apesar de não constituir 25% da massa adiposa total, demonstrando a relevância lipolítica frente ao tecido periférico.

A arquitetura fisiológica que fundamenta esse fenômeno ocorre pela presença de:

- Maior sensibilidade catecolaminérgica, especialmente beta-3 no obeso
- Menor sensibilidade à insulina (queda efeito lipogênico)
- Menor sensibilidade alfa-2 (menor efeito antilipólise)
- Maior atividade 11-beta-hidroxiesteroides-desidrogenase tipo 1 (maior conversão de cortisona em cortisol, ocasionando um Cushing tópico no paciente metabólico).

Além do padrão de maior *turnover* lipídico, a gordura visceral apresenta intrinsecamente outra característica pró-RI: a inflamação. A produção local de fatores como interleucina 6 (IL-6) deflagra RI. Em ratos em dieta hipercalórica, o bloqueio da via da IKK (via inflamatória intracelular que fosforila IRS-1 em serina, desativando-o) levou a queda da atividade inflamatória e RI/hiperglicemia.

► **Tecido adiposo subcutâneo e resistência à insulina**

O TA subcutâneo constitui a maior parte da massa gorda de um indivíduo que será incapaz de contribuir para um ambiente de boa sensibilidade insulínica, se produzir inflamação e aumento de AGL, que podem ocorrer em consequência dos fatores expostos a seguir.

Estudos mostraram que pessoas obesas desde jovens teriam maior número de células adiposas que aqueles que engordaram após a idade adulta e que não haveria aumento dessa massa após a puberdade.

A dinâmica que envolve a expansão deste TA já estabelecido, frente a um ambiente com excesso de calorias, é provavelmente o que fará com que se formem tecidos adiposos de perfis diversos, dando origem a quadros de obesidade com maior ou menor RI.

Em seres humanos foi comprovado que o TA de pacientes diabéticos tem maior proporção de adipócitos pequenos e volume médio maior dos adipócitos grandes, em comparação ao TA de indivíduos com menor RI.

In vitro, os adipócitos de maior volume têm maior RI e taxa de lipólise. Estão também associados à maior incidência de DM2. Lipólise e RI são interconectadas pelas vias que descreveremos a seguir.

A maior proporção de adipócitos pequenos também esteve relacionada com a maior atividade inflamatória. Melhora da RI promovida por pioglitazona ocorreu com aumento do número de adipócitos pequenos.

Somados os fatos, chegamos à conclusão de que o TA do obeso com RI ter adipócitos maiores, provavelmente em maior lipólise, coexistindo com adipócitos pequenos, que refletem uma adipogênese atravancada, a qual é determinada por e/ou determina maior inflamação e RI. A facilitação da adipogênese, mediada por glitazona (TZD), resultou no aumento do número de adipócitos pequenos, melhorando RI. Oi seja, a questão da ligação entre adipócitos pequenos e RI também pode não ser apenas quantitativa, mas qualitativa, pois, quando em maior número, tendo sua gênese facilitada, distribuindo a responsabilidade de expansão tecidual entre mais células, a RI foi menor.

Considerando este ambiente pró-inflamatório, contribuiria para a gênese e/ou perpetuação inflamatória a atração de monócitos da circulação via quimiocinas. O macrófago é constituinte natural do TA, mas em sua forma anti-inflamatória: subtipo M2. Na obesidade há a atração do monócito, que irá se diferenciar em M1 (pró-inflamatório). Adicionalmente, o adipócito M2 pode se converter em M1 em ambientes inflamados; entretanto, esse mecanismo não foi comprovado na obesidade.

► Acúmulo de gordura ectópica

A lipólise e a oferta de gordura pela dieta promovem excesso de AGL circulantes, que acabam por se depositar em tecidos ectopicamente, predominantemente em fígado e músculos, dentro de hepatócitos e miócitos, respectivamente.

A detecção do acúmulo de lipídios intracelulares é possível por ressonância magnética com espectroscopia, tanto em fígado quanto em músculo. Por esse método, a presença de diacilglicerol (DAG) hepatocitário em seres humanos já foi associada à presença de RI em obesos.

Uma vez no ambiente intracelular, os AGL podem ser convertidos em triglicerídos (inertes metabolicamente) ou em metabólitos desfavoráveis como acetil-CoA, DAG e ceramidas.

O fenômeno da indução de RI por modulação da lipólise ou aporte lipídico é

indutível e reversível laboratorialmente. Estudos realizados em seres humanos concluem que a infusão de AGL determina o aumento da RI, assim como a inibição da lipólise por acipimox conduz à redução da RI muscular. A ingesta de dieta hiperlipídica também é capaz de induzir esteatose hepática e RI agudamente em ratos, após 3 dias, com aumento de DAG intracelular e potencialização da via JNK/IKK.

Há ainda outra forma de o acúmulo de DAG ocorrer no meio intracelular. Não em função do excesso de aporte, mas em decorrência do menor clareamento do conteúdo lipídico citosólico: por menor taxa de oxidação em mitocôndria. Este mecanismo foi sugerido em trabalho em idosos, cruzando conteúdo intramiocelular e RI. Consegiu-se demonstrar que havia redução da capacidade oxidativa mitocondrial como causa de maior conteúdo lipídico intracelular por ressonância magnética nuclear (RMN)-espectroscopia, ao mesmo tempo que nestes indivíduos não foi detectada maior taxa de lipólise. Ou seja, disfunção mitocondrial leva a acúmulo de DAG e acetil-CoA, por menor taxa de metabolização. A disfunção mitocondrial provavelmente derivaria do acúmulo de ROS (*reactive oxygen species*) no idoso.

Vias de resistência à insulina ativadas por lipólise e inflamação

A via de sinalização insulínica se dá pelo acoplamento da insulina ao seu receptor, o qual possui atividade tirosinoquinase. Ativado, fosforila em tirosina IRS-1 e 2 (*insulin receptor substrate-1/2*), que, uma vez fosforilado, ativa PI3-quinase, a qual desencadeia maior expressão de GLUT4 (transportador de glicose) em membrana incrementando o transporte de glicose.

Os mecanismos para que esta via seja obstruída ocorrem por interferências inflamatórias ou metabólicas.

Pela via inflamatória fatores advindos do TA (como IL-6 e fator de necrose tumoral alfa [TNF- α]) chegam à célula e interagem com a via NFkB/IKK/JNK, a qual tem atividade serinoquinase. Uma vez fosforilado em serina, o substrato IRS-1 se torna inativo, já que não se apresenta novamente “fosforilável” em tirosina quando da ativação do receptor de insulina.

Pela via metabólica temos a ativação de vias ligadas à família de enzimas

fosfoquinase C (PKC), as quais, sob estímulo do excesso de DAG intracelular acarretam fosforilação de diferentes pontos da transmissão do sinal intracelular insulínico, a saber:

- No músculo, PKC-teta fosforila IRS-1 em serina, tornando-o inativo, como já explicado
- No fígado, PKC-épsilon, quando ativada, liga-se ao receptor de insulina, inativando-o, o que ocasiona menor fosforilação (e menor ativação) da enzima GSK3 (glicogênio sintetase quinase 3), ativadora da glicogênio sintetase, que inibe glicogênese e favorece glicogenólise
- Ainda no fígado, a inativação do receptor de insulina leva a menor fosforilação (e menor inativação) do fator de transcrição FOXO, aumentando sua passagem ao núcleo. Como efeito, estimula a síntese das enzimas PEP-CK (fosfoenolpiruvato carboxiquinase) e G6P (glicose-6-fosfatase), catalisadoras, respectivamente, do primeiro passo da gliconeogênese (conversão de oxalacetato em fosfoenolpiruvato) e do processo de retirada do fosfato ligado à glicose, que conclui a gliconeogênese.

Vias hiperglicemiantes derivadas da lipólise, mas independentes de inflamação

Além da associação entre vias metabólico-inflamatórias causando RI, há outra teoria em pauta ligando o processo lipolítico ao surgimento do diabetes, também por maior apporte de AGL ao fígado, mas não pelos processos já descritos.

A gliconeogênese hepática pode e é acionada por bloqueio da via de sinalização insulínica. Contudo, o maior aporte de AGL parece favorecer a gliconeogênese por estímulo alóstérico das enzimas constituintes da via gliconeogênica. Isto é, o maior aporte de AGL proveniente da lipólise é convertido em acetil-CoA, o qual, pelo aumento de sua concentração, estimula a atividade da enzima piruvato carboxilase, que inicia a via.

A lipólise também elabora como subproduto glicerol, o qual, convertido em gliceraldeído-3-fosfato no fígado, é igualmente incorporado à via gliconeogênica, aumentando a formação de glicose.

O aumento da gliconeogênese por este mecanismo, associado aos anteriormente

citados, poderia contribuir para o agravamento de hiperglicemia, glicotoxicidade pancreática e progressão para diabetes.

Potenciais alvos terapêuticos

O tratamento atual do diabetes contempla diversas vias possíveis para contribuir com o controle glicêmico.

Primeiramente, a instituição de dieta hipocalórica, com o objetivo de perda ponderal em torno de 10%, mostrou-se método eficaz na melhora da RI e esteatose hepática e RI e gordura intramiocelular.

Tão importante quanto a dieta, a atividade física também é capaz de reverter RI muscular, tanto por melhora da atividade inflamatória da obesidade, quanto pela redução de acúmulo de TA ectópico, aguda e cronicamente.

► Medicações

Algumas medicações podem contribuir para a melhora do acúmulo de gordura ectópica ensejando RI. Vejamos as principais.

■ *Metformina*

A metformina atua tanto no músculo quanto no TA. Embora a ação seja mais pronunciada no fígado, sabe-se que em músculo humano ocorre ativação da enzima AMPK (proteínoquinase ativada por monofosfato de adenosina), a qual ativa uma forma atípica de PKC, que aumenta a expressão de GLUT. Esta medicação também provavelmente está ligada à redução da gordura intramiocelular, por via incerta.

No fígado, em termos de melhora do ectopismo lipídico, ela ativa AMPK, a qual inibe a via da ACC (acetil-CoA-carboxilase), o que leva à menor síntese de malonil-CoA. Este é substrato para a formação de ácidos graxos, assim como um inibidor alostérico da carnitona-palmitoil-transferase (enzima que catalisa a entrada de ácidos graxos ligados à acetil-CoA na mitocôndria). Sua diminuição causa tanto a queda na síntese de AG intracelulares, quanto maior degradação dos existentes, melhorando RI.

■ *Glitazonas*

Estas substâncias são capazes de reverter a distopia lipídica, reduzindo esteatose e gordura intramiocelular.

Ativando o receptor ativado por proliferador de peroxissomos gama (PPAR- γ), via PGC-1 (sua proteína coativadora), estimula maior biogênese mitocondrial e ativação de diversos genes facilitadores da atividade oxidativa, melhorando a RI.

Além disso, pioglitazona facilita a atividade do IRS-1, assim como inibe a via da MAPK (*mitogen activated protein kinase*), a qual é ativada quando da presença de RI por fosforilação em serina da IRS-1, e promove proliferação celular e inflamação. Portanto, pioglitazona facilita a ação insulínica e inibe a atividade inflamatória decorrente da RI.

Ademais, vale lembrar o já exposto, qual seja, que a atenuação da RI associou-se a mais adequada distribuição de gordura corporal e aumento do número de adipócitos pequenos na periferia, contribuindo para melhora da atividade inflamatória do TA.

■ *Leptina*

Em estudo em pacientes lipodistróficos, a terapia crônica com leptina recombinante reduziu RI, associada a menor acúmulo de TA em hepatócitos e tecido muscular.

■ *Fator derivado de fibroblastos-21*

Ainda em estudo e não comercializado, o fator derivado de fibroblastos-21 (FGF-21) é um potente regulador da glicemia. As vias pelas quais atua são incompletamente compreendidas, mas em pesquisa em ratos foi constatado que seu uso reduziu DAG no músculo e figado, com menor ativação da PKC.

■ *Dinitrofenol-metil éter*

Em estudo em ratos DM2, o uso deste desacoplador da atividade mitocondrial seletivamente hepático melhorou RI, reduziu gordura intra-hepatocitária e miocitária, e, consequentemente, aplacou a atividade PKC-épsilon e teta, respectivamente.

O dinitrofenol-metil éter (DNPME) é um derivado do 2,4-dinitrofenol (DNP) que tem ação hepatosseletiva, diferentemente do DNP. Na década de 1930 o DNP foi utilizado para perda ponderal por ser termogênico, mas foi retirado do mercado pela

FDA em 1938 por associação com hipertermia fatal.

Bibliografia recomendada

- Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrient* 2013; 5, 829-51. DOI:10.3390/nu5030829.
- Befroy DE, Petersen KF, Dufour *et al.* Impaired mitochondrial substrate oxidation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2007;56:1376-81.
- Belfort R, Harrison SA, Brown *Ket al.* A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355:2297-307.
- Buresh R1. Exercise and glucose control. *J Sports Med Phys Fitness*. 201-Aug;54(4):373-82.
- Camporez JP, Jornayvaz FR, Petersen MC *et al.* Cellular mechanisms by which FGF21 improves insulin sensitivity in male mice. *Endocrinology*. 2013;154:3099-109.
- Constantinopoulos P, Michalaki M, Kottou A, *et al.*, Cortisol in tissue and systemic level as a contributing factor to the development of metabolic syndrome in severely obese patients. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jan;172(1):69-78. doi: 10.1530/EJE-14-0626 Epub 2014 Oct 21.
- Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD *et al.* Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(4):937-45.
- Czech MP. Cellular basis of insulin insensitivity in large rat adipocytes. *J Clin Invest* 1976; 57:1523-32.
- Dresner A, Laurent D, Marcucci M *et al.* Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 1999;103:253-9.
- Ellis BA, Poynten A, Lowy AJ, Furler SM *et al.* Long-chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin sensitivity in rat and human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279:E554-60.
- Diamanti-karandakis E, Christakou CD, Kandaraki E *et al.* N. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162:193-212.
- Kleinridders A, Ferris HA, Weikang Cai,C. Ronald Kahn. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes*. 2014;63:2232-43. DOI: 10.2337/db14-0568.
- Kraakman MJ, Murphy AJ, Jandeleit-dahn *Ket al.* Macrophage polarization in obesity

- and type 2 diabetes: weighing down our understanding of macrophage function? *Front Immunol.* 2014; 5: 470. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
- Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala B *et al.* Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia.* 2011;54:2506-14.
- Magkos F, Su X, Bradley D *et al.* Intrahepatic diacylglycerol content is associated with hepatic insulin resistance in obese subjects. *Gastroenterology.* 2012; 142(7):1444.e2-1446.e2.
- Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S *et al.* The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:797-802.
- McLaughlin T, Abbasi F, Kim HS, Lamendola C *et al.* Relationship between insulin resistance, weight loss and coronary heart disease risk in obese healthy women. *Metabolism.* 2001; 50: 795-800.
- McLaughlin T, Deng A, Yee G, Lamendola C *et al.* Inflammation in subcutaneous adipose tissue: relationship to adipose cell size. *Diabetologia.* 2010; 53:369-77 [PubMed: 19816674].
- McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous *versus* visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: E1756-60.
- McLaughlin T, Liu T, Yee G, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G, Tsao P, Cushman SW, Sherman A. Pioglitazone increases the proportion of small cells in human subcutaneous adipose tissue. *Obesity.* 2010; 18:926-31. [PubMed: 19910937].
- McLaughlin T, Lamendola C, Coghlan N, Liu T *et al.* Subcutaneous adipose cell size and distribution: relationship to insulin resistance and body fat. *Obesity (Silver Spring).* 2014 Mar;22(3):673-80.
- McLaughlin T. Metabolic heterogeneity of obesity: role of adipose tissue *International Journal of Obesity.* 2012;2 (Suppl): S8-10.
- Perry RJ, Kim T, Zhang XM *et al.* Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver-targeted mitochondrial uncoupler. *Cell Metab.* 2013;18:740-8.
- Petersen KF, Befroy D, Dufour S *et al.* Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science.* 2003;300:1140-2.
- Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M *et al.* Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54:603-8.
- Petersen KF, Dufour S, Morino K, Yoo P *et al.* Reversal of muscle insulin resistance

by weight reduction in young, lean, insulin-resistant offspring of parents with type 2 diabetes. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109:8236-40.

Petersen KF, Oral EA, Dufour *et al*. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. J Clin Invest. 2002;109:1345-50.

Prada PO, Pauli JR, Ropelle ER, Zecchin H *et al*. Selective modulation of the CAP/Cbl pathway in the adipose tissue of high fat diet treated rats. FEBS Lett. 200 Sep 4;580(20):4889-94. Epub 2006 Aug 10.

DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009;58(4):773-95.

Salans LB, Cushman SW, Weismann RE. Studies of human adipose tissue. J Clin Inves 1973;52:929-41.

Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD *et al*. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. J Biol Chem. 2004 Jul 30;279(31):32345-53.

Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2237-8.

Sleigh A, Raymond-Barker P, Thackray *et al*. Mitochondrial dysfunction in patients with primary congenital insulin resistance. J Clin Invest. 2011;121:2457-61.

Smith SR, Baghian S, Needham A, McNeil M, Bogacha I, Bray GA. Pioglitazone changes the distribution of adipocyte size in type 2 diabetics. Adipocytes. 2006; 1:11-22.

Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S *et al*. Dynamics of fat cell turnover in humans. Nature. 2008; 453:783-7.

Tankó LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. Circulation. 2003 Apr 1;107(12):1626-31.

Wajchenberg, BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue:their relation to the metabolic syndrome. Endocrine Reviews. 2000;21(6):697-738.

Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA *et al*. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. Diabetologia. 2000; 43:1298-506.

Obesidade e Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal

Cláudia Dutra Costantin Faria, Roberta Borges de Castro e Carlos Alberto Longui

Introdução

A partir da observação de semelhanças clínicas, metabólicas e cardiovasculares entre o hipercortisolismo e a obesidade com predomínio abdominal, sugeriu-se um papel importante dos glicocorticoides (GC) nesse fenótipo de obesidade. Anormalidades do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), bem como do metabolismo periférico do cortisol, têm sido descritas em indivíduos obesos ou em portadores de síndrome metabólica (SM).

Alterações do eixo HHA *in vivo* podem ser identificadas em condições basais a partir de sangue, urina ou saliva ou durante estudos dinâmicos de estímulo ou de supressão. Alterações do metabolismo periférico do cortisol também podem ser detectadas pela quantificação direta dos metabólitos do cortisol na urina, embora essa questão envolva uma investigação mais complexa.

As anormalidades do eixo HHA na obesidade abdominal podem estar associadas à resistência insulínica (RI), o que sugere a participação dessas alterações hormonais na etiopatogenia da SM, com aumento do risco de complicações cardiovasculares.

Neste capítulo, estão resumidas as evidências disponíveis, bem como os dados conflitantes da participação das alterações do eixo HHA na obesidade abdominal, e os principais métodos de detecção laboratorial dessas alterações.

Anormalidades do eixo HHA na obesidade e na síndrome metabólica

O cortisol é o principal hormônio sintetizado pelo córtex adrenal e desempenha papel importante no metabolismo e na resposta adaptativa ao estresse. Em condições fisiológicas, a secreção de cortisol relaciona-se à atividade do eixo HHA e apresenta variação circadiana, que depende tanto da taxa de secreção hormonal quanto do espectro de sensibilidade hipotalâmico-hipofisária aos GC.

A secreção hormonal pode ser influenciada por fatores moduladores da atividade do eixo HHA, dentre eles o ritmo circadiano, o estresse e o *feedback* negativo. Esse último fator é exercido pelo próprio hormônio glicocorticoide atuando sobre os receptores glicocorticoides (GR), os quais estão presentes no hipotálamo e na hipófise e atuam como fatores de transcrição, alterando a expressão dos genes-alvo em resposta a um sinal hormonal específico.

O efeito final do cortisol depende da sensibilidade de cada indivíduo, que está relacionada com a expressão tecido-específica da isoforma ativa do receptor glicocorticoide (GR- α). A sensibilidade aos GC varia amplamente entre as espécies, os indivíduos, os tecidos, os tipos celulares e até mesmo durante as fases do ciclo celular. Em condições fisiológicas, vários fatores influenciam a cascata de eventos que leva à modulação da sensibilidade aos GC. Esses fatores incluem: a concentração circulante de cortisol, que reflete a atividade do eixo HHA; a fração de cortisol livre, que é influenciada pela concentração de globulina ligadora de cortisol (CBG); a biodisponibilidade do cortisol, modulada pela atividade das enzimas 11 β -hidroxiesteroida desidrogenases tipos 1 e 2 (11 β -HSD1 e 11 β -HSD2); a afinidade do receptor para ligação ao cortisol; a densidade intracelular de GR; a taxa de fosforilação do GR e sua capacidade de translocação nuclear e interação com o elemento responsivo ao glicocorticoide (GRE) presente nos genes-alvo da ação moduladora do cortisol.

A secreção de cortisol é em essência determinada pela atividade do eixo HHA, a qual é controlada por uma variedade de fatores neurais e hormonais integrados nos centros hipotalâmicos, incluindo a via de sinalização endocanabinoide. Os GC possuem a capacidade de ativar a via endocanabinoide, conhecida por regular o apetite, o balanço energético e diversos processos metabólicos. O *feedback* negativo, o ritmo circadiano e as respostas do eixo HHA ao estresse e ao estímulo inflamatório são exemplos desses fatores moduladores. Condições patológicas também podem interferir

na resposta HHA. A secreção de cortisol aumenta em resposta a trauma, queimaduras, doenças sistêmicas, hipoglicemias e exercícios físicos extenuantes, e também por causa de estresse psicológico agudo e depressão endógena. As citocinas proinflamatórias, especialmente as interleucinas 1 e 6, o fator inibidor da leucemia e o fator de necrose tumoral alfa, aumentam a secreção de GC e constituem importante interação entre os sistemas imune e endócrino.

Regulação anormal do eixo é observada tanto em doenças que cursam com hipercortisolismo, como a síndrome de Cushing, quanto em estados descritos como pseudo-Cushing, que incluem o alcoolismo, a depressão e a obesidade.

Na obesidade, alterações da atividade do eixo HHA já foram descritas, embora haja considerável divergência, dependendo da gravidade e dos fatores desencadeantes. A obesidade já foi associada a concentrações séricas de cortisol baixas, elevadas ou normais. Estudos prévios que tenham observado aumento do cortisol sérico atribuíram esse aumento à maior atividade do eixo HHA, secundário à menor produção hepática de cortisol em decorrência da diminuição da atividade hepática da 11 β -HSD1. Hipoteticamente, esses estudos sugeriram uma relação entre o aumento da atividade do eixo HHA e um menor *feedback* negativo. Outros estudos indicam que concentrações normais ou reduzidas de cortisol em obesos seriam decorrentes de aumento do *clearance* renal de cortisol, acompanhado de diminuição da produção hepática.

Os resultados contraditórios acerca dos valores basais de cortisol refletem a diversidade de aspectos envolvidos na regulação do eixo HHA em indivíduos obesos. A maior parte dos estudos sugere que, apesar da existência de hiperatividade HHA na obesidade, as concentrações de cortisol estejam normais em decorrência do aumento da metabolização periférica do cortisol. Esses achados são compatíveis com a quantidade aumentada de compostos urinários oriundos da metabolização do cortisol e com o aumento da atividade de enzimas envolvidas nessa metabolização, como a 11 β -HSD2.

Na obesidade de predomínio abdominal, parece haver um hipercortisolismo funcional, especialmente em condições que cursam com o fenótipo da SM. A SM caracteriza-se por aumento de circunferência abdominal, hipertensão arterial (HA), hipertrigliceridemia, baixo HDL-colesterol e elevação glicêmica, com um estreito elo entre a SM e a RI. A RI e o consequente hiperinsulinismo implica a gênese da hipertensão, da dislipidemia, da obesidade visceral, dos distúrbios do metabolismo da

glicose, dos estados proinflamatórios e pró-trombóticos, o que sugere associação direta entre RI, SM e doenças cardiovasculares (DCV). O estado de RI é gerado por fatores que causam diminuição da captação periférica de glicose e aumento da síntese de glicose, provocando hiperglicemia e hiperinsulinemia. Dentre esses fatores ressaltam-se os mecanismos de *down-regulation* dos receptores de insulina no músculo, mutações do receptor de insulina, diminuição da translocação do GLUT-4 (proteína transportadora de glicose 4) para a membrana celular, aumento da disponibilidade de substratos para a gliconeogênese e alterações de proteínas das vias pós-receptoras de sinalização intracelular. Como parte desses mecanismos geradores de RI destacam-se os GC (Figura 15.1), capazes de aumentar os substratos para gliconeogênese, diminuir a translocação do GLUT-4 para a membrana citoplasmática e modular a transcrição de substratos da via sinalizadora do receptor de insulina. O metabolismo anormal dos GC pode representar um fator independente, capaz de agravar as complicações crônicas relacionadas com a SM.

A influência dos GC na sensibilidade à insulina (SI) é aparente nas síndromes clínicas de hipercortisolismo, como na síndrome de Cushing, na qual os pacientes desenvolvem quadros variáveis de intolerância à glicose ou diabetes *mellitus*, HA, obesidade central e dislipidemia. Indivíduos com maior sensibilidade aos GC estão mais sujeitos aos efeitos metabólicos da RI e, consequentemente, às DCV.

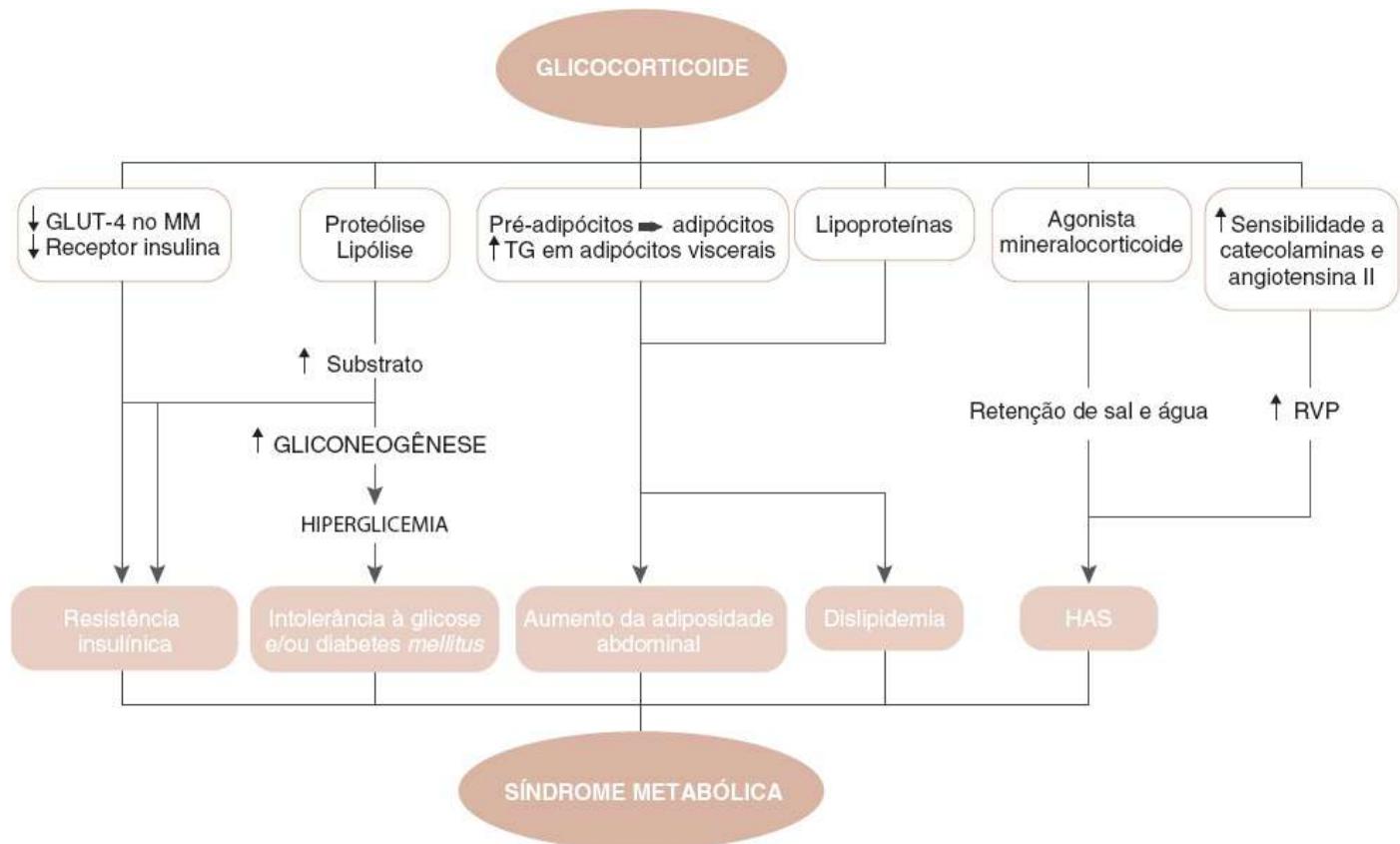


Figura 15.1 Mecanismo dos GC na fisiopatologia da SM. Os GC provocam diminuição da translocação do GLUT-4 no músculo, alterações dos receptores de insulina, proteólise e lipólise, causando resistência insulínica e hiperglicemias com consequente intolerância à glicose e/ou diabetes *mellitus*. O esteroide também é responsável pelo aumento da adiposidade abdominal e dislipidemia, visto que provoca diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, estoque de triglicerídos em gordura visceral e aumento de lipoproteínas. Os GC são agonistas dos receptores mineralocorticoides e provocam retenção de sal e água, além de aumentar a sensibilidade a catecolaminas e angiotensina II, causando HA. Assim, os efeitos metabólicos dos glicocorticoides determinam anormalidades semelhantes às observadas na SM. GLUT-4: proteína transportadora de glicose tipo 4; MM: músculo; TG: triglycerídos; VC: visceral; RVP: resistência vascular periférica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ↓: diminuição; ↑: aumento.

As anormalidades do eixo HHA na obesidade abdominal foram demonstradas por diversos estudos dinâmicos, os quais evidenciaram secreção aumentada de cortisol tanto após estresse quanto após estímulo com neuropeptídios e secretagogos, sugerindo uma desregulação neuroendócrina central. As alterações propostas incluem: resistência a *o feedback negativo* (redução de supressão do hormônio corticotrófico [ACTH] e

cortisol), observada a partir da administração de doses baixas ou muito baixas de dexametasona, tanto por via oral quanto intravenosa; concentrações diurnas elevadas de ACTH e alterações da dinâmica pulsátil da secreção de ACTH; aumento da responsividade do ACTH após administração do hormônio liberador da corticotropina (CRH) ou de arginina vasopressina (AVP); além de aumento da taxa de síntese de cortisol (Figura 15.2), detectado por ensaios com isótopos radioativos.

Segundo Björntorp, o aumento da atividade do eixo HHA, juntamente com a ativação do sistema simpático, tem sido relacionado com a incapacidade dos indivíduos de enfrentar eventos estressantes a longo prazo. Essa sequência de eventos tem sido demonstrada por Shively *et al.*, ao expor cronicamente macacos *cynomolgus* ao estresse físico e psicológico. Nesses casos, observou-se que ocorre depósito de gordura visceral, RI, hiperinsulinemia, intolerância à glicose, hiperplasia adrenal, aumento da resposta do cortisol ao hormônio adrenocorticotrófico (estímulo com ACTH), anormalidades do perfil lipídico, com redução de HDL-c e aumento de triglicerídos (TG), e aterosclerose coronariana significativamente maior que em controles. Em conjunto, essas alterações poderiam sugerir que a obesidade abdominal resulta em parte da adaptação crônica aos fatores estressantes.

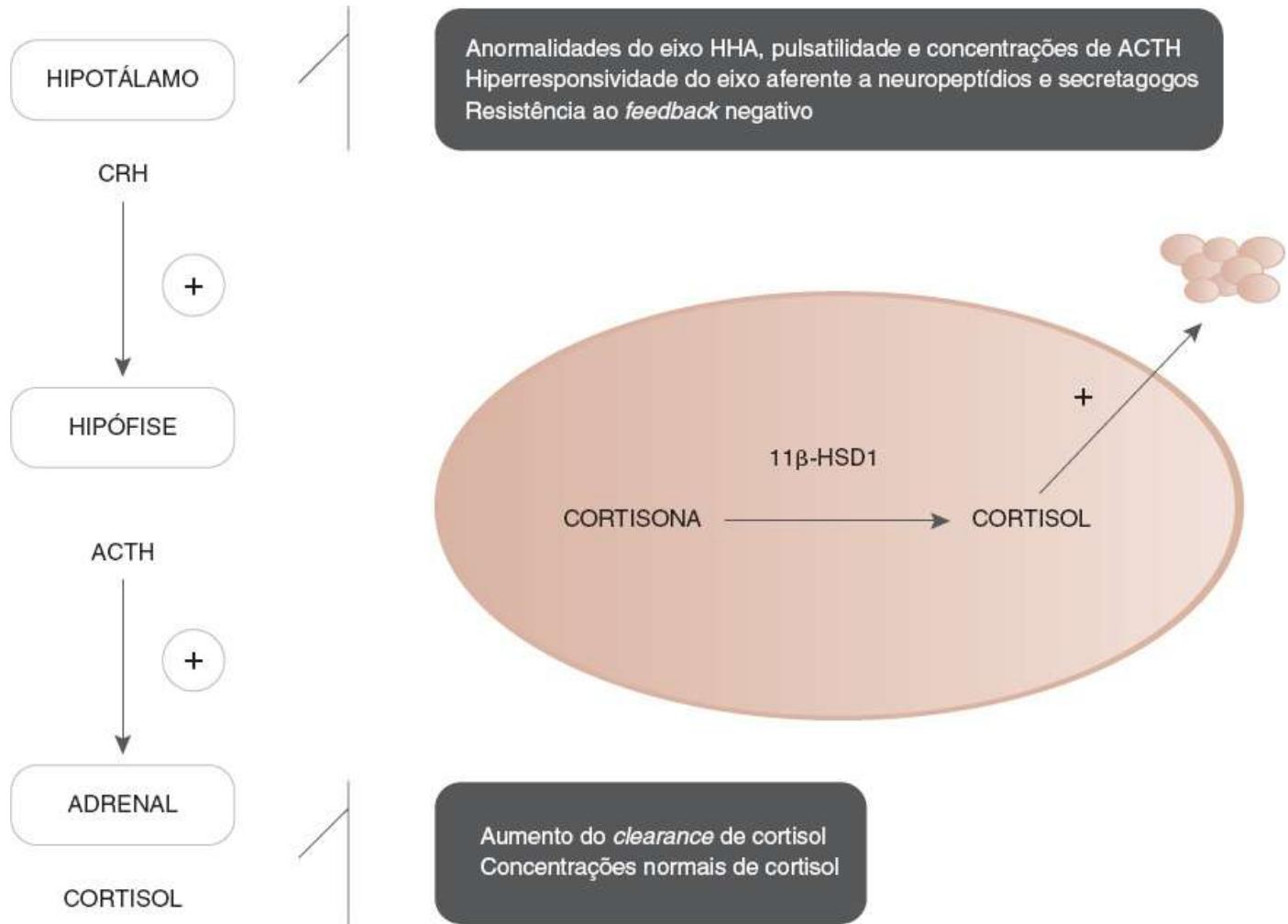


Figura 15.2 Anormalidades centrais da atividade do eixo HHA e do metabolismo periférico do cortisol na obesidade. O aumento da atividade do eixo HHA provavelmente acontece devido ao *clearance* periférico aumentado do cortisol, que resulta em concentrações plasmáticas normais desse glicocorticoide. Perifericamente, o mRNA e a atividade da 11 β -HSD1 podem estar elevados no tecido adiposo visceral Modificada de Espindola-Antunes D; Kater CE, 2007.

Segundo Björntorp, o aumento da atividade do eixo HHA e da síntese de cortisol observados na obesidade abdominal são contrabalançados pelo aumento da excreção urinária de cortisol livre e de seus metabólitos, bem como por um *clearance* periférico aumentado de cortisol. Essas anormalidades resultariam em concentrações normais ou mesmo baixas de cortisol. Em pacientes com aumento da adiposidade central podem ocorrer alterações da atividade de dois sistemas enzimáticos, com aumento da atividade da 11 β -HSD 1 no fígado e no tecido adiposo, que reativa o cortisol a partir do composto inativo cortisona e aumento da atividade da 5- α -redutase, que metaboliza

cortisol aos compostos tetra-hidroderivados excretados na urina.

A maior expressão e atividade da 11 β -HSD1 amplifica a ação glicocorticoide no adipócito, por possibilitar maior concentração intracelular de cortisol, ou seja, por aumento da disponibilidade do hormônio ativo e consequente ligação ao GR. A ação favorece a diferenciação de pré-adipócitos, promovendo acúmulo de gordura visceral e anormalidades metabólicas comuns na SM. Um efeito metabólico protetor foi observado em ratos geneticamente modificados, submetidos à deleção do gene da 11 β -HSD1 ou à superexpressão da 11 β -HSD2.

Um efeito inibidor sobre a 11 β -HSD1 tem sido testado em quadros de obesidade, SM e DM2. A genisteína, uma isoflavona presente na soja, age como um inibidor não competitivo tanto da 11 β -HSD1 quanto da H6 PD, a qual oferece fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADPH) para uma plena atividade de redutase da 11 β -HSD1. Outra molécula com potencial utilidade é a UI-1499, um inibidor seletivo da 11 β -HSD1. Portanto, um aumento da ação glicocorticoide dependente de maior concentração local de cortisol ou de maior sensibilidade tecido-específica parece ser um dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no binômio SM-RI.

A 11 β -HSD1 amplifica o efeito glicocorticoide local, bem como modula o metabolismo de nutrientes e a inflamação. Por sua vez, a 11 β -HSD1 é alvo de múltiplos agentes imunomoduladores e reguladores metabólicos. Dessa maneira, representa um importante componente da interface inflamação/obesidade.

Estudos recentes sugerem que os GR e o receptor da vitamina D são potenciais genes mediadores da RI. A expressão de GR sofre importantes mecanismos de *down* e *up-regulation*, exercendo influência sobre a sensibilidade aos GC. Comparado a outros tecidos, existe maior expressão do GR em tecido adiposo visceral e músculo, principais tecidos-alvo da ação insulínica na captação de glicose, o que resulta em maior ação do cortisol nesses tecidos, fenômeno que parece correlacionar-se à RI nesses tecidos e à presença da SM.

Em estudo realizado em nosso grupo por Castro RB, indivíduos com RI apresentaram mecanismo protetor que consta de *down-regulation* do GR- α de forma tecido-específica. A redução do GR é mais pronunciada no tecido adiposo visceral, o que reduz a ação do cortisol no tecido e possibilita melhor ação da insulina, causando

maior adipogênese visceral. No tecido muscular, a redução protetora do GR não é significativa e mantém maior efeito do cortisol no músculo, com consequente agravo da RI no nível muscular.

A atividade da 11 β -HSD1 é anormal em pacientes obesos e sofre modificações expressivas após a cirurgia bariátrica. Ocorre aumento da atividade da 11 β -HSD1 hepática, redução da atividade da 11 β -HSD1 no tecido subcutâneo e diminuição significativa dos metabólitos urinários do cortisol, indicando menor atividade do eixo HHA. A expressão da 11 β -HSD1 apresenta correlação positiva com o índice de massa corporal (IMC) no adipócito omental e correlação negativa com o IMC no tecido hepático. Após a perda de peso, existe importante redução da atividade da 11 β -HSD1 no tecido adiposo subcutâneo.

O reconhecimento das alterações hormonais em obesos, incluindo as alterações do eixo HHA e do metabolismo do cortisol, pode ser de grande importância na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que conduzem ao desenvolvimento da obesidade, das alterações metabólicas associadas e do risco evolutivo para as DCV.

Métodos de detecção laboratorial das anormalidades do eixo HHA na obesidade

O procedimento diagnóstico empregado na investigação de pacientes com suspeita de síndrome de Cushing inclui avaliação do ritmo circadiano de secreção do cortisol, quantificação de 24 h da taxa de excreção de cortisol livre na urina e testes de supressão com dexametasona.

Esses métodos de avaliação podem sofrer influências das anormalidades do eixo HHA observadas em pacientes com obesidade. Diversos estudos procuram identificar alterações da atividade do eixo, em particular em pacientes obesos com o fenótipo abdominal de distribuição do tecido adiposo. Para esses casos, os métodos utilizados incluem a avaliação de ACTH e de cortisol em condições basais, em amostras de sangue, urina ou saliva e durante estudos dinâmicos após estímulo com neuropeptídos, estresse psicológico ou supressão do eixo HHA.

Além disso, estudos avaliam a densidade de GR em diferentes tecidos, incluindo o tecido adiposo. Na última década, inseriu-se o estudo do metabolismo periférico do cortisol,

particularmente nos tecidos adiposo visceral e hepático.

► Marcadores basais de atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal

As concentrações séricas basais de ACTH e cortisol são geralmente normais na obesidade abdominal, embora concentrações ligeiramente mais baixas de cortisol matinal tenham sido previamente observadas. Não parece haver um impacto significativo da obesidade sobre o ritmo circadiano do eixo HHA; no entanto, alguns estudos encontraram concentrações de cortisol inferiores ao normal em amostras isoladas ou em amostras de 24 h em homens adultos obesos. Estudos que avaliaram a pulsatilidade do eixo HHA mostraram que mulheres com obesidade visceral apresentam maior frequência e menor amplitude de pulsos de ACTH, especialmente no período da manhã, apesar do cortisol basal sem alterações. Esses resultados sugerem que ocorra dissociação entre a pulsatilidade de ACTH e de cortisol, relacionada com a presença de alteração primária da secreção de ACTH, associada à alteração da regulação da produção basal de cortisol envolvendo vias periféricas noradrenérgicas.

A avaliação do cortisol salivar, utilizada em diversos estudos epidemiológicos, pode ter papel promissor na investigação da atividade do eixo HHA. O procedimento de coleta não é invasivo, é livre de estresse e utiliza pequenas amostras que possibilitam a avaliação da fração livre do cortisol. Embora a concentração de cortisol livre na saliva seja aproximadamente de 30 a 50% menor em comparação ao sangue, sua mensuração pode ser útil na avaliação de alterações sutis do eixo HHA em várias condições patológicas. Rosmond e Björntorp realizaram uma série de estudos do eixo HHA em indivíduos obesos ou com SM, usando a quantificação do cortisol salivar. Em um desses estudos, o cortisol salivar de indivíduos adultos do sexo masculino foi avaliado aleatoriamente em repetidas ocasiões, sendo esses indivíduos posteriormente submetidos ao teste de supressão com 500 mg de dexametasona. Os autores identificaram dois tipos de curva diurna de cortisol, uma delas com alta variabilidade e elevados valores de cortisol matinal e outra com baixa variabilidade e baixos valores de cortisol matinal. Ambas estavam fortemente relacionadas com a supressão do cortisol salivar por dexametasona. Quando o tipo de curva de cortisol foi analisado em relação às características clínico-laboratoriais, os indivíduos com alta variabilidade

apresentaram correlações positivas entre a supressão do cortisol e da testosterona, circunferência abdominal, pressão arterial (PA) diastólica, glicemia, insulinemia e LDL-colesterol. É interessante que os indivíduos com baixa variabilidade de cortisol matinal apresentaram correlações negativas entre a supressão do cortisol e da testosterona e o HDL-colesterol. Os resultados desse estudo mostraram interações entre a secreção de cortisol diurno, a supressão de cortisol salivar e as características antropométricas, endócrinas e metabólicas presentes na SM.

Nos poucos estudos em que as concentrações de CRH foram mensuradas no líquido cefalorraquidiano, relataram-se valores normais ou baixos desse peptídio em obesos. A interpretação desses resultados é difícil, porém há dados consistentes com a hipótese de que o aumento da leptina observado em obesos possa exercer inibição hipotalâmica de secreção de CRH e de ACTH.

Em relação à excreção urinária de 24 h de cortisol livre, há relatos de valores aumentados em mulheres com obesidade abdominal. Nesse subgrupo observam-se ainda correlações positivas entre os valores de cortisol livre urinário e as variáveis antropométricas de distribuição visceral do tecido adiposo, como a circunferência abdominal e a relação cintura-quadril. De fato, verificou-se que as concentrações de cortisol livre em urina de 24 h podem ser significativamente maiores nos indivíduos com obesidade abdominal em relação às observadas nos que apresentam obesidade periférica. Alguns estudos relatam que as taxas de excreção de cortisol urinário durante o período noturno podem distinguir melhor os indivíduos obesos com diferentes fenótipos de obesidade, sugerindo que esse período provavelmente seja o melhor momento para investigar as alterações sutis da atividade do eixo HHA na obesidade.

■ *Avaliação dinâmica do eixo HHA*

Os estudos dinâmicos de estímulo ou de inibição resultaram em dados mais consistentes acerca das anormalidades do eixo HHA observadas na obesidade abdominal. Os resultados dos testes de estímulo evidenciaram aumento da secreção de cortisol após estresse e aumento das concentrações de ACTH e de cortisol após administração de CRH ou AVP. Estudos anteriores mostraram que os testes do CRH e de AVP são altamente reprodutíveis em ambos os sexos. Diferente do que ocorre no sexo masculino, mulheres obesas ou com sobrepeso apresentam maiores concentrações de ACTH e de

cortisol em resposta ao teste de estímulo com AVP. Além disso, maior resposta do cortisol após estímulo com diferentes doses de ACTH foi demonstrada na presença de obesidade abdominal. Essas observações sugerem maior suscetibilidade das mulheres obesas, particularmente com o fenótipo abdominal, à regulação anormal do eixo HHA.

Os testes de supressão com dexametasona também foram empregados para a investigação da resistência do eixo HHA na obesidade, e a base fisiológica desses testes envolve a presença de GR- α nas células corticotróficas da hipófise. Os testes com altas doses de dexametasona amplamente utilizados para a investigação da síndrome de Cushing resultam em supressão completa do cortisol, semelhante aos indivíduos com peso normal. Dessa forma, doses mais baixas de dexametasona foram empregadas para a avaliação da sensibilidade glicocorticoide em diferentes indivíduos.

Hindmarsh e Brook avaliaram a supressão induzida pela dexametasona em crianças eutróficas, que receberam doses de glicocorticoide que variaram entre 100, 300 e 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, com o objetivo de identificar a dose mínima capaz de suprimir o eixo HHA. Observou-se que o uso de dexametasona em dose única de 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ é capaz de suprimir o cortisol em todos os indivíduos normais.

Em um grupo de indivíduos do sexo masculino com diferentes fenótipos de obesidade, Ljiung *et al.* encontraram diminuição da resposta supressora do cortisol após administração noturna de 500 mg de dexametasona por via oral, sugerindo sensibilidade hipofisária reduzida, supostamente devido a uma regulação negativa dos GR.

Em outro estudo, indivíduos com peso normal e indivíduos com obesidade foram aleatoriamente submetidos ao teste de supressão *overnight* com diferentes doses de dexametasona (3,5 μg , 7,0 μg , 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal e uma dose-padrão de 1 mg). Os resultados mostraram que a obesidade não teve efeitos sobre as concentrações de cortisol e de ACTH após cada teste, embora o sexo e as concentrações séricas de dexametasona tenham influenciado a supressão do eixo HHA em ambos os grupos. Observou-se também que, diferentemente dos homens, a obesidade abdominal teve um impacto significativo na redução da supressão do cortisol em mulheres. De fato, em um modelo de regressão múltipla para investigar o poder preditivo de idade, IMC, circunferência abdominal e concentrações de dexametasona sobre o percentual de supressão do cortisol após as três doses baixas utilizadas, verificou-se que valores

mais elevados de circunferência abdominal influenciavam a resposta de supressão do cortisol. Essas observações evidenciaram que em mulheres com quantidades crescentes de gordura abdominal a supressão de cortisol foi significativamente reduzida em relação ao esperado com base em doses crescentes de dexametasona.

A experiência prévia do nosso grupo em crianças resulta inicialmente da utilização do teste de supressão com dose muito baixa de dexametasona ($75 \mu\text{g}/\text{m}^2$) por via oral. Esse teste identificou uma variável resposta do cortisol, possibilitando a discriminação da sensibilidade ao GC tanto em crianças obesas quanto em crianças com peso normal. Posteriormente, houve a padronização da dose de $20 \mu\text{g}/\text{m}^2$ de dexametasona, administrada por via intravenosa, com o intuito de eliminar a etapa intestinal de absorção, bem como a metabolização hepática da dexametasona. A utilização desse teste possibilitou a identificação de um espectro variável de redução do cortisol, sem supressão de suas concentrações, evidenciando a variação de sensibilidade glicocorticoide presente em cada indivíduo.

Atualmente o teste de supressão intravenoso com dose muito baixa de dexametasona ($20 \mu\text{g}/\text{m}^2$) tem sido empregado em diferentes estudos, possibilitando a detecção de alterações sutis da responsividade do eixo HHA, tanto em condições fisiológicas quanto em doenças que cursam com anormalidades de sensibilidade ao GC. Recentemente, adolescentes e adultos obesos com o fenótipo de distribuição abdominal do tecido adiposo foram submetidos a esse teste de supressão do eixo HHA em dois diferentes estudos conduzidos em nosso grupo. De maneira semelhante, a redução percentual do cortisol foi menor nos indivíduos obesos quando comparados a indivíduos-controle, sugerindo menor capacidade de supressão do eixo HHA nesse subgrupo de indivíduos obesos com SM.

Bibliografia recomendada

- Aguilera G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. From Neuroendocrinol. 1994; 15:321-50.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:5593-602.
- Bailly D, Goudemand M, Parquet PJ. The dexamethasone suppression test in depression. Critical review. Encephale. 1984; 10(4):155-69.

- Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev*. 1986; 17(3):245-61.
- Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2007; 99(4A):6B-14B.
- Bertagna X, Coste J, Raux-Demay MC et al. The combined corticotropin releasing hormone/lysine vasopressin test discloses a corticotroph phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79:390-94.
- Björntorp P. Centralization of body fat. In International Textbook of Obesity. 2001. P. Björntorp, Ed.: 213-24. John Wiley & Sons. Chichester, UK.
- Bowles NP, Karatsoreos IN, Li X, Vemuri VK, Wood JA, Li Z et al. A peripheral endocannabinoid mechanism contributes to glucocorticoid-mediated metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2015; 112(1):285-90.
- Byun SY, Shin YJ, Nam KY, Hong SP, Ahn SK. A novel highly potent and selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, UI-1499. *Life Sci*. 2015; 120:1-7.
- Chalew S, Nagel H, Shore S. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obesity. *Obes Res* 1995; 3:371-82.
- Cobra JF, Melo MR, Faria CD, Longui CA, Monte O. Simultaneous evaluation of *in vivo* glucocorticoid sensitivity and expression of glucocorticoid receptor alpha-isoform in rheumatoid arthritis patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53(1):24-30.
- de Kloet ER, Reul JM. *Feedback* action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology*. 1987; 12:83-105.
- Diederich S, Hanke B, Burkhardt P, Müller M, Schönenhöfer M, Bähr V et al. Metabolism of synthetic corticosteroids by 11 β eta-hydroxysteroid-dehydrogenases in man. *Steroids*. 1998; 63(5-6): 271-7.
- Duclos M, Corcuff JB, etcheverry Net al. Abdominal obesity increases overnight cortisol excretion. *J Endocrinol Invest*. 1999; 22:465-71.
- Epel EE, Moyer AE, Martin CD et al. Stress-induced cortisol, mood, and fat distribution in men. *Obes Res*. 1999; 7:9-15.
- Espíndola-Antunes D, Kater CE. Adipose tissue expression of 11 β eta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in Cushing's syndrome and in obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51(8):1397-403.
- Faria CD, Cobra JF, Sousa E Silva T, Melo MR, Rocha MN, Hayashi LS et al. A very low dose intravenous dexamethasone suppression test as an index of glucocorticoid sensitivity. *Horm Res*. 2008; 69(6):357-62.

- Faria CD, Longui CA: Molecular aspects of glucocorticoid sensitivity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50(6):983-95.
- Fernandez-Rodriguez E, Stewart PM, Cooper MS. The pituitary-adrenal axis and body composition. *Pituitary*. 2009; 12(2):105-15.
- Hindmarsh PC, Brook CG. Single dose dexamethasone suppression test in children - dose relationship to body size. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985; 23(1):67-70.
- Jessop DF, Dallman MF, Flaming D, Lightman SL. Resistance to glucocorticoid feedback in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:4109-14.
- Kang S, Tsai LT, Zhou Y, Evertts A, Xu S, Griffin MJ *et al*. Identification of nuclear hormone receptor pathways causing insulin resistance by transcriptional and epigenomic analysis. *Nat Cell Biol*. 2015; 17(1):44-56.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6):2548-56.
- Kershaw EE, Morton NM, Dhillon H, Ramage L, Seckl JR, Flier JS. Adipocyte specific glucocorticoid inactivation protects against diet-induced obesity. *Diabetes*. 2005; 54(4):1023-31.
- Laugero KD. Reinterpretation of basal glucocorticoid feedback: implications to behavioral and metabolic disease. *Vitam Horm*. 2004; 69:1-29.
- Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842(3):473-81.
- Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*. 1997; 3:560-75.
- Ljung T, Andersson B, Bengtsson BA *et al*. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose-response study. *Obes Res*. 1996; 4:277-82.
- Ljung T, Andersson B, Bengtsson BA, Björntorp P, Marin P. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose response study. *Obes Res*. 1996; 4:277-82.
- Ljung T, Holm G, Friberg P, Björn A, Bengtsson B-A, Svensson Jet *et al*. The activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis and the sympathetic nervous system in relation to waist-hip circumference in men. *Obes Res*. 2000; 8:487-95.
- Longui CA, Giusti MM, Calliari LE, Katiki T, Kochi C, Monte O. Partial glucocorticoid resistance in obese children detected by very low dose dexamethasone suppression test. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16(9):1277-82.
- Luger A, Deuster PA, Kyle SB, Gallucci WT, Montgomery LC, Gold PW *et al*. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise.

- Physiologic adaptations to physical training. *N Engl J Med.* 1987; 316(21):1309-15.
- Masuzaki H, Paterson JM, Shinya M, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR *et al.* A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science.* 2001; 294:2166-70.
- Meikle AW. Dexamethasone suppression tests: usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and desamethasone. *Clin Endocrinol.* 1982; 16(4):401-8.
- Morton NM, Seckl JR. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. *Fron Horm Res.* 2008; 36:146-64.
- Okret S, Poellinger L, Dong Y, Gustafsson JA. Down-regulation of glucocorticoid receptor mRNA by glucocorticoid hormones and recognition by the receptor of a specific binding sequence within a receptor cDNA clone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83(16):5899-903.
- Pasquali R, Ambrosi B, Armanini D, Cavagnini F, Uberti ED, Del Rio *et al.* Cortisol and ACTH response to oral dexamethasone in obesity and effects of sex, body fat distribution, and dexamethasone concentrations: a dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:166-75.
- Pasquali R, Biscotti D, Spinucci *et al.* Pulsatile secretion of ACTH and cortisol in premenopausal women: effect of obesity and body fat distribution. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1998; 48:603-12.
- Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F, Capelli M, Bortoluzzi L, Flamia *et al.* The hypothalamic pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77:341-6.
- Pasquali R, Vicennati V. The abdominal obesity phenotype and insulin resistance are associated with abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *Horm Metab Res.* 2000; 32:521-5.
- Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH. Association of 24-h cortisol production rates, cortisol binding globulin, and plasma free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:281-7.
- Rask E, Walker BR, Söderberg S, Livingstone DE, Eliasson M, Johnson *et al.* Tissuespecific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(7):3330-6.
- Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Endocrinol Clin North Am.* 2008; 37(3):581-601.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37(12):1595-607.

- Rosenbaum P, Ferreira SRG. Uma atualização em risco cardiovascular da síndrome metabólica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003; 47(3):220-7.
- Rosmond R, Björntorp P. New targets for the clinical assessment of salivary cortisol secretion. J Endocrinol. Invest. 2001; 24:639-41.
- Sandeep TC, Walker BR. Pathophysiology of modulation of local glucocorticoid levels by 11 β-hydroxysteroid dehydrogenase. Trends Endocrinol. Metab. 2000; 12:446-53.
- Shively C, Clarkson T. Regional obesity and coronary atherosclerosis in females: a non-human primate model. Acta Med. Scand. 1989; 723 (Suppl):71-8.
- Silva TS, Longui CA, Faria CD, Rocha MN, Melo MR, Faria T *et al.* Impact of prolonged physical training on the pituitary glucocorticoid sensitivity determined by very low dose intravenous dexamethasone suppression test. Horm Metab Res. 2008; 40(10):718-21.
- Smith SR. The endocrinology of obesity. Endocr Metab Clin North Am. 25:921-42.
- Smoak KA, Cidlowski JA. Mechanisms of glucocorticoid receptor signaling during inflammation. Mech Ageing Dev. 2004; 125(10-11):697-706.
- Staab CA, Maser E. 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is an important regulator at the interface of obesity and inflammation. J Steroid Biochem Mol Bio. 2010; 119(1-2):56-72.
- Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Foster DW, Wilson JD. Williams textbook of endocrinology. 10th ed Philadelphia: Saunders. 2003; 491-539.
- Stewart PM. Tissue-specific Cushing's syndrome uncovers a new target in treating the metabolic syndrome – 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. Clin Med. 2005; 5(2):142-6.
- Tagawa N, Kubota S, Kobayashi Y, Kato I. Genistein inhibits glucocorticoid amplification in adipose tissue by suppression of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. Steroids 2015, 93:77-86.
- Vegiopoulos A, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. Mol Cell Endocrinol. 2007; 275(1-2):43-61.
- Vicennati V, Ceroni L, Gagliardi *et al.* Response of the hypothala-mic-pituitary-adrenal axis to small dose arginine-vasopressin and daily urinary free cortisol before and after alprazolam pre-treatment differs in obesity. J Endocrinol Invest. 2004; 27:541-7.
- Vicennati V, Garelli S, Rinaldi E, Di Dalmazi G, Pagotto U, Pasquali R. Cross-talk between adipose tissue and the HPA axis in obesity and overt hypercortisolemic states. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014, 17(2):63-77.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the

- metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000; 21:697-738.
- Wang M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2005; 2(1):3.
- Whorwood CB, Donovan SJ, Flanagan D, Phillips DI, Byrne CD. Increase glucocorticoid receptor expression in human skeletal muscle cells may contribute to the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2002; 51(4):1066-75.
- Whorwood CB, Donovan SJ, Wood PJ, Phillips DI. Regulation of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms and type I 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase expression in human skeletal muscle cells: a key role in the pathogenesis of insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(5):2296-308.

Fisiologia e Morfologia do Tecido Adiposo Humano

Bruno Geloneze, Luciana Mela Umeda e Ana Carolina Junqueira Vasques

Introdução

Todas as espécies do reino animal têm tecidos capazes de armazenar energia. Com exceção dos nematoídes e dos tubarões, que armazenam energia na forma de gordura no epitélio intestinal e no fígado, respectivamente, a maior parte das espécies a armazena na forma de gordura em um tecido específico de origem mesodérmica, chamado tecido adiposo. Existem três tipos de tecido adiposo nos mamíferos: o branco, marrom e o bege/“brite”. Os adipócitos brancos armazenam energia na forma de triglicerídeos (TG), os adipócitos marrons exercem um papel fundamental na produção de calor e na manutenção da temperatura, e os adipócitos bege/“brite” são formados pelo escurecimento dos adipócitos brancos por meio de estímulos como o frio, agonistas beta-adrenérgicos, catecolaminas, irisina, entre outros. Apesar de se parecer mais com o adipócito marrom, a célula bege/“brite” apresenta características do tecido adiposo branco (TAB) e marrom (TAM) (Figura 16.1).

O tecido adiposo é essencial para a manutenção do equilíbrio energético. Os adipócitos são células altamente especializadas no desempenho de funções reguladoras na homeostasia. Sua função primária e mais conhecida é a de funcionar como um estoque de energia. O acúmulo de calorias na forma de TG é realizado pela insulina, e a liberação dessa energia para a circulação sistêmica na forma de ácidos graxos livres (AGL) durante o jejum é realizada pelas catecolaminas por meio dos receptores beta-adrenérgicos. A diferenciação do adipócito é um processo regulado por diversos genes, como receptor g ativado pelo proliferador de peroxissomos (PPAR- γ) e cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine (CCAAT)/Enhancer binding protein a

(C/EBP- α), que determinam a diferenciação adipocitária.

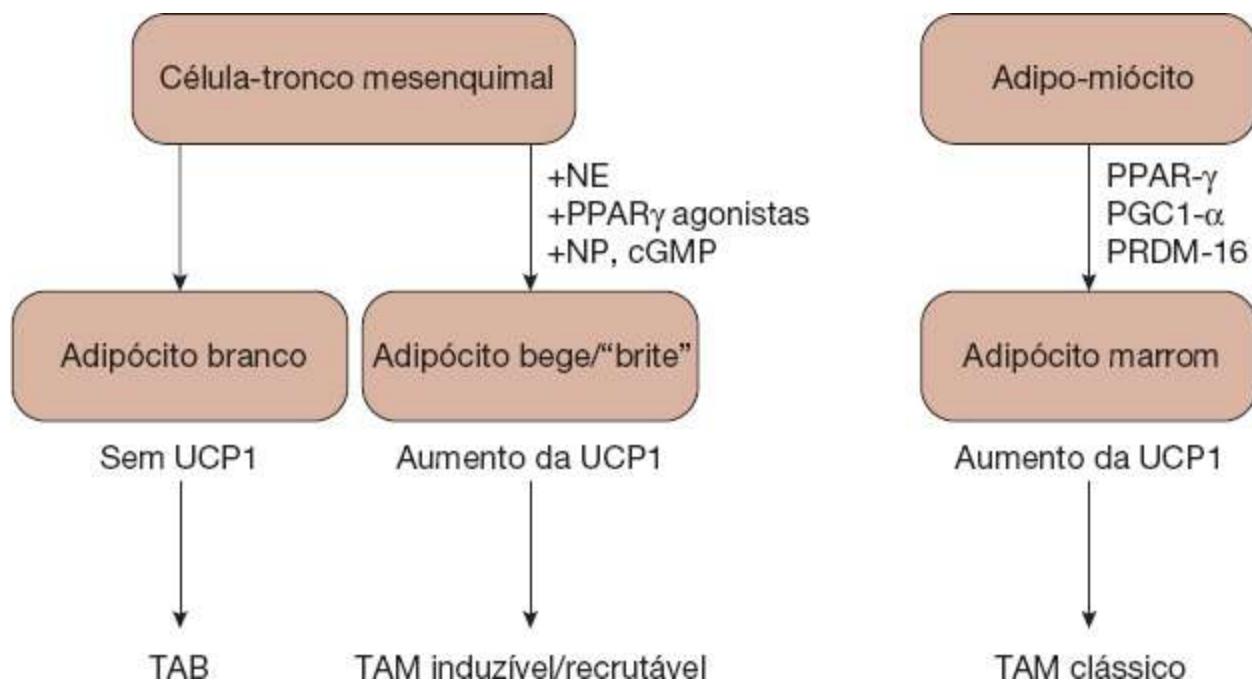


Figura 16.1 Cores do tecido adiposo. NE: norepinefrina; PPAR- γ : proliferador de peroxissomos tipo γ ; NP: peptídio natriurético; cGMP: monofosfato cíclico de guanidina; PGC1- α : receptor ativador do peroxissomo 1- α ; PRDM-16: domínio de conteúdo PR 16. UCP1: proteína desacopladora mitocondrial 1. Modificada de Pfeifer *et al.*

Até a década de 1990, o tecido adiposo era considerado apenas um depósito inerte para o excesso de combustível. Duas descobertas posteriores evidenciaram uma nova perspectiva sobre a biologia do tecido adiposo e suscitarão a ideia de que a obesidade e a resposta inflamatória estão relacionadas. Em 1994, houve a descoberta da leptina como produto do tecido adiposo e, em 1993, constatou-se que o tecido adiposo proveniente de animais obesos apresentava significativo aumento do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), uma das principais citocinas pró-inflamatórias envolvidas na resposta imune. Atualmente, o acúmulo de evidências demonstra que o tecido adiposo desempenha importante papel na regulação energética por vias autócrina, parácrina e endócrina.

Essas funções possibilitam ao adipócito influenciar a atividade metabólica de outros tecidos, como cérebro, hipotálamo, músculo, fígado e células β pancreáticas. Diversos hormônios e outros fatores são secretados ativamente pelo adipócito (Tabela

16.1). Assim, as células adiposas desempenham uma função muito mais dinâmica do que se julgava, influenciando mecanismos fisiológicos com a regulação de sua própria diferenciação, crescimento e regulação da homeostasia.

Tabela 16.1 Tecido adiposo: aspectos funcionais.

- Conceito antigo: órgão responsável apenas por estocagem e fornecimento de energia
- Conceito atual: o adipócito é metabolicamente ativo e funciona como um órgão com ações autócrinas, parácrinas e endócrinas
- Secreção ativa de várias substâncias
 - Hormônios: leptina, resistina, adiponectina, esteroides
 - Ácidos graxos livres, LPL, ApoE, CETP
 - Citocinas: TNF- α , IL-6
 - Proteínas com ação cardiovascular: PAI-1, angiotensinogênio
 - Fatores de crescimento: IGF-1, TGF- β

LPL: lipase lipoproteica; ApoE: apolipoproteína E; CETP: proteína de transferência de colesterol esterificado; TNF- α : fator de necrose tumoral- α ; IL-6: interleucina 6; PAI-1: inibidor do ativador de plasminogênio-1; IGF-1: fator de crescimento similar a insulina-1; TGF- β : fator transformador de crescimento- β .

A maioria dos estudos sobre a fisiologia do adipócito é feita a partir da cultura de células adiposas. No entanto, a regulação do metabolismo do tecido adiposo *in vivo* é desempenhada pela interação da atividade do sistema nervoso autônomo, a liberação de diversos produtos da secreção dos adipócitos (hormônios e citocinas), o mecanismo de *feedback* exercido pelas ações autócrina e parácrina das adipocinas e o fluxo sanguíneo no tecido adiposo.

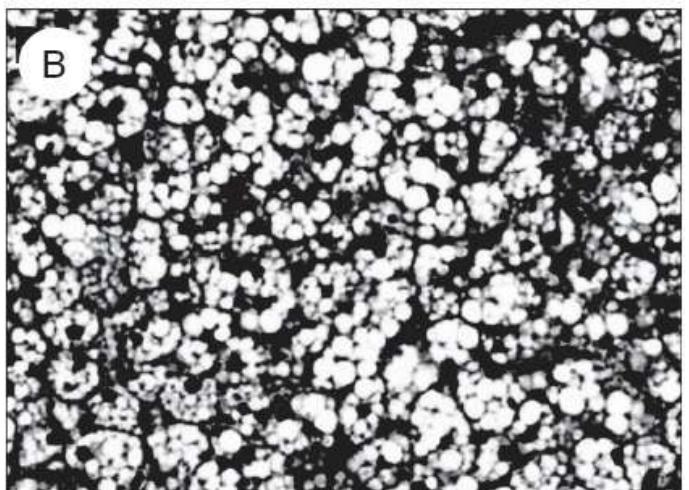
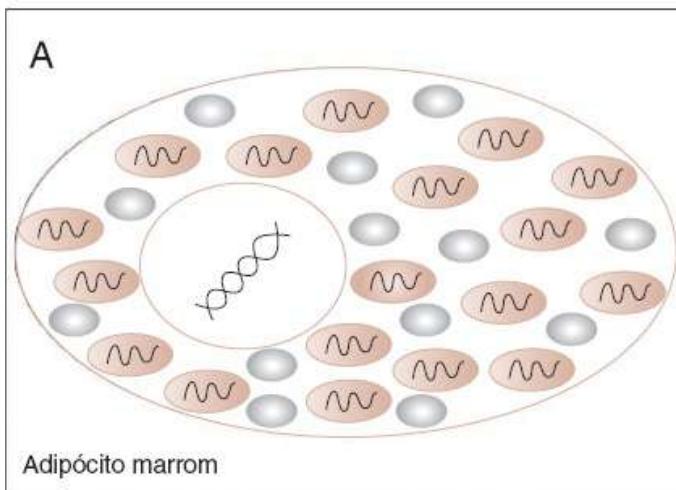
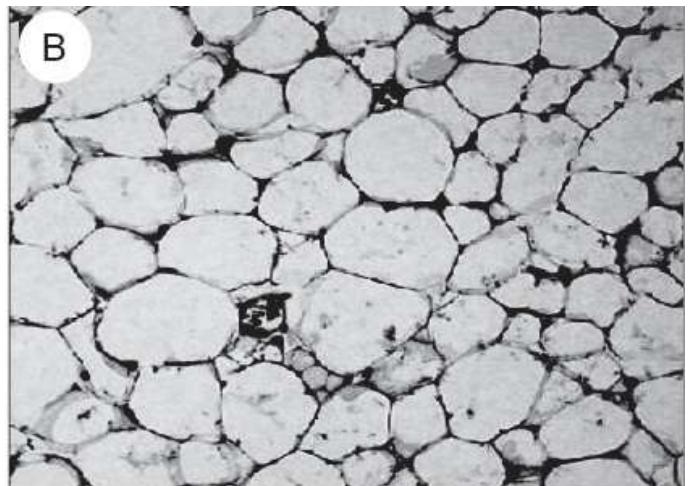
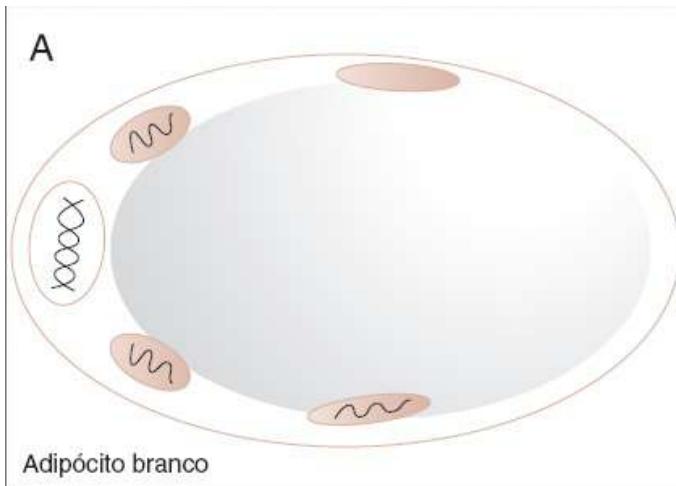


Figura 16.2 Esquema e aspecto morfológico dos adipócitos branco e marrom. Painel de cima: A. Esquema do adipócito branco. Observa-se uma grande gotícula de lipídio ocupando quase todo o volume celular com núcleo e mitocôndrias localizados na periferia da célula. B. Secção histológica de tecido adiposo branco corado com hematoxilina e eosina. Painel de baixo: A. Esquema do adipócito marrom. Observam-se diversas gotículas de lipídios, inúmeras mitocôndrias e núcleo central. B. Secção histológica de tecido adiposo marrom corado com hematoxilina e eosina.

Tecido adiposo

► Características estruturais, distribuição anatômica e regulação

Com base na aparência, na expressão de genes específicos de tipo e no tipo predominante de adipócito, o tecido adiposo foi classificado em três formas principais: tecido adiposo branco (TAB), tecido adiposo marrom (TAM) e tecido adiposo bege.

■ *Tecido adiposo branco*

O tecido adiposo branco (TAB) é assim chamado por sua cor branco-amarelada. Ele contém adipócitos com uma única inclusão lipídica grande (chamada unilocular). A inclusão lipídica não é cercada por nenhuma membrana, mas é circunscrita por uma proteína chamada perilipina. O citoplasma é comprimido em uma borda fina que contém um pequeno complexo de Golgi, retículo endoplasmático (RE), ribossomos e filamentos. O tecido conectivo ao redor do adipócito contém células precursoras, fibroblastos, células imunes, fibras reticulares e nervos não mielinizados. As mitocôndrias pleomórficas se localizam próximo ao núcleo. A gotícula lipídica é destituída de organelas (Figura 16.2).

O branco é o tecido adiposo predominante em mamíferos adultos. Ele representa de 15 a 20% do peso corporal em homens e de 20 a 25% em mulheres. O TAB pode ser dividido em subcutâneo e interno (Tabela 16.2). O subcutâneo, em superficial e profundo; o interno, em visceral e não visceral (Tabela 16.3). O dimorfismo sexual do contorno corporal em seres humanos responde, em grande parte, por diferenças no TAB subcutâneo. Essas diferenças são parcialmente influenciadas por hormônios sexuais, pois o padrão feminino (ginecoide) de distribuição de gordura tende a ser alterado para a localização central (androide) na menopausa.

○ *Regulação dos depósitos de gordura no tecido adiposo branco*

A regulação do total de gordura corporal marca uma função fisiológica de integração exercida pelo tecido adiposo. Os estoques de glicogênio são muito pequenos para abastecer o organismo em situações de jejum; portanto, a gordura acumulada em forma de TG funciona como um estoque de energia a longo prazo. A quantidade de gordura acumulada é um reflexo do equilíbrio entre o consumo e o gasto calórico ao longo do tempo, sendo o conteúdo de TG nos adipócitos um índice do acúmulo de gordura e sua mobilização.

Existem múltiplas influências na estocagem de gordura nos adipócitos. Em resumo, a insulina estimula o acúmulo de gordura (lipogênese) ativando a lipoproteína lipase (LPL), que retira ácidos graxos das lipoproteínas ricas em TG. Outras influências podem ser específicas para certas localizações da gordura, como é o caso do cortisol, que funciona como hormônio lipogênico em certos locais (gordura troncular) e

lipolítico em outros (gordura periférica). As catecolaminas podem estimular a mobilização de gordura via ativação de receptores beta-adrenérgicos, ou inibi-la pela ativação de receptores alfa-adrenérgicos. A lipólise é ativada pela fosforilação da lipase hormonossensível (HSL) e pela fosforilação da perilipina (PER), que recobrem os pacotes lipídicos. A fosforilação da PER permite que a HSL acesse as gotículas de lipídios, o que resulta na hidrólise do TG em AGL, que serão liberados na circulação (Figura 16.3).

A capacidade de expansão e contração do adipócito é de grande magnitude. No entanto, para a deposição de gordura, o fenômeno de diferenciação é também requisitado. A combinação de expansão dos adipócitos e sua capacidade de diferenciação sugerem que a capacidade de estocar energia não tem limite. É provável que a resistência à insulina (RI), em especial a sua ação no adipócito, bloqueie a adiposidade, dificultando a lipogênese e a diferenciação adipocitária e limitando a progressão da obesidade.

A expansão dos estoques de gordura, em especial a diferenciação celular, depende da disponibilidade de novos vasos sanguíneos. A angiogênese no tecido adiposo parece estar regulada por fatores como a leptina, a inibição da angiogênese em animais pode bloquear o ganho de peso induzido por dieta hipercalórica.

Tabela 16.2 Classificação anatômica do tecido adiposo.

Compartimento do tecido adiposo	Definições
Total de tecido adiposo	Quantidade de tecido adiposo, geralmente excluindo medula óssea e tecido adiposo na cabeça, na mão e nos pés
Tecido adiposo subcutâneo	A camada entre a derme e a aponeurose e fáscia dos músculos. Inclui o tecido adiposo mamário
Tecido adiposo superficial	A camada entre a pele e a fáscia da parte inferior do tronco, glúteos e coxas
Tecido adiposo profundo	A camada abaixo da fáscia muscular da parte inferior do tronco, glúteos e coxas
Tecido adiposo interno	Tecido adiposo total menos tecido adiposo subcutâneo

Tecido adiposo visceral	Tecido adiposo dentro do tórax, abdome e pélvis
Tecido adiposo não visceral	Tecido adiposo interno, exceto o visceral
Tecido adiposo intramuscular	
Tecido adiposo perimuscular	
Tecido adiposo intermuscular	
Tecido adiposo paraósseo	
Outro tecido adiposo não visceral	Tecido retro-orbital tecido adiposo aberrante (p. ex., lipoma)

Nas situações de balanço negativo de energia, existe uma redução dos estoques de TG. Durante esse processo há um “esvaziamento” do adipócito até sua morte programada (apoptose). O processo de diferenciação e apoptose de adipócitos desempenha importante papel na homeostasia humana e é um campo de pesquisa vasto, mas ainda pouco explorado.

O acúmulo de gordura é também regulado por estímulos nervosos, tanto a via simpática quanto a parassimpática podem modular a lipólise. Em modelos animais, podemos considerar a ação simpática como controladora do catabolismo (lipólise) e a via parassimpática como controladora do anabolismo (lipogênese). A importância da regulação e a possível desregulação dessas vias nervosas são pouco conhecidas na espécie humana, mas podem ser alvo terapêutico seguro para o tratamento da obesidade. Está claro que a inervação autonômica do TAB está envolvida na regulação da massa adiposa. Por outro lado, o papel da inervação autonômica na regulação dos processos metabólicos, como a sensibilidade à insulina (SI) e a secreção de peptídios, é praticamente desconhecido.

Tabela 16.3 Classificação anatômica do tecido adiposo visceral.

Compartimento do tecido adiposo visceral
Tecido adiposo visceral
Tecido adiposo intratorácico
Intrapericárdio

Extrapericárdio Tecido adiposo abdominal

Intrapericárdico (omento, mesentério)

Extraperitoneal

Pré-peritoneal

Retroperitoneal (perirrenal)

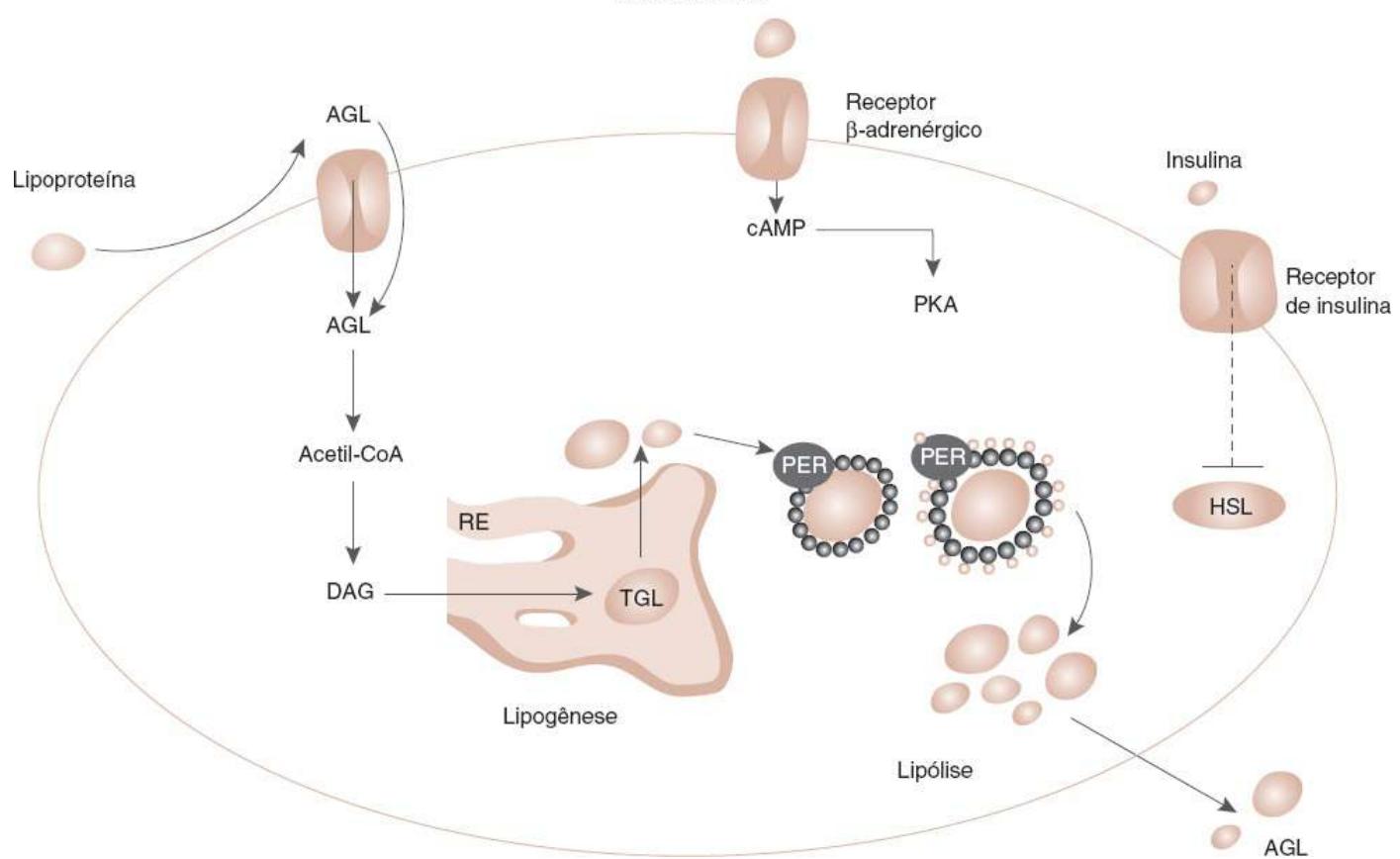
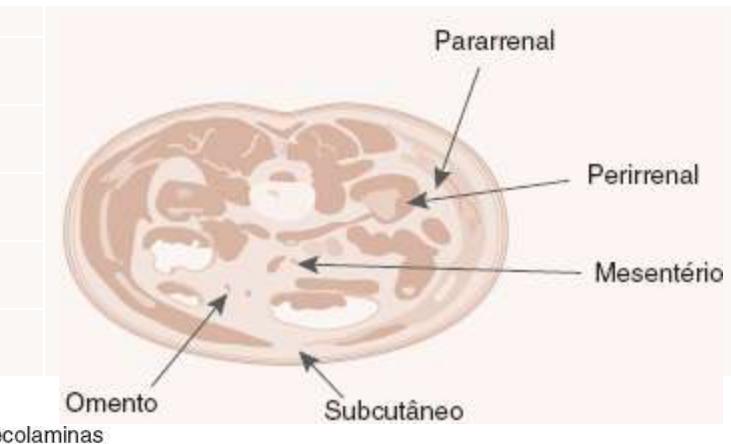


Figura 16.3 Lipólise e lipogênese no adipócito branco (TAB): em situações de alta carga energética, a principal função do adipócito branco é sintetizar e acumular energia na forma de triglicerídos (TG), em processo denominado lipogênese. Por outro lado, em situações de baixa carga energética, há ativação da lipólise, processo no qual há a mobilização do TAG produzindo ácidos graxos livres (AGLs). Na lipogênese, os AGLs são liberados das lipoproteínas – quilomícrons e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) – por um processo catalisado pela lipoproteína lipase. Os AGLs entram no adipócito por difusão passiva ou transporte ativo. Uma vez dentro do adipócito, o AGL é convertido em acetil-CoA e, posteriormente, em diacilglicerol (DAG), que é utilizado como substrato na via de síntese de triglycerídos livres (TGLs) no retículo endoplasmático (RE).

endoplasmático (RE). As gotículas de lipídios nascentes no RE são liberadas e posteriormente cobertas por perilipina (PER), a qual, quando desfosforilada, impede que lipases atinjam o TG. O processo de lipólise é ativado pela fosforilação da PEF pela proteínoquinase A (PKA), que, por sua vez, é ativada pelo monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), em resposta à catecolamina. Quando fosforilada, a PER se desloca da gotícula de lipídio, permitindo que a lipase hormonossensível (HSL) hidrolise o TAG em AGL. A insulina é capaz de inibir a lipólise pela inibição da HSL.

Diferenciação do tecido adiposo

O processo de diferenciação dos adipócitos, denominado adipogênese, ocorre em quatro estágios. O primeiro estágio refere-se aos precursores mesenquimais, células multipotentes capazes de se diferenciar em várias linhagens celulares, além dos adipócitos, como os condrócitos, os osteoblastos e os miócitos. Os pré-adipócitos diferenciam-se das células mesenquimais; são um tipo celular já comprometido com o fenótipo de adipócito que possui morfologia parecida com fibroblastos. O próximo estágio é a expansão clonal das células, seguida da diferenciação terminal, na qual ocorre a ativação transcrecional de genes específicos de adipócito, como genes relacionados com o metabolismo de lipídios e de carboidratos. Por fim, origina-se o adipócito maduro, caracterizado pela ocorrência de grandes gotículas de lipídios rodeadas por PER, bem como pela expressão de diversos genes específicos, como o fator de transcrição PPAR- γ , o hormônio leptina e o transportador de glicose GLUT-4. Com relação ao adipócito marrom maduro, o grande marcador da diferenciação terminal dessa célula é a presença da proteína desacopladora mitocondrial UCP1.

O processo de diferenciação de um adipócito depende da ativação de uma cascata de fatores de transcrição específicos, entre os quais se destacam o PPAR- γ e o C/EBP α (proteína ligadora de CCAAT), que desempenham papel fundamental na complexa cascata transcrecional que ocorre durante a adipogênese (Figura 16.4).

O PPAR- γ é membro de uma família de receptores nucleares, cuja atividade é necessária e suficiente para a adipogênese. Até o momento não existe outro fator de transcrição capaz de promover adipogênese independentemente do PPAR- γ . Há duas isoformas principais do PPAR- γ : o PPAR- γ 1 e o PPAR- γ 2, ambos altamente expressos nos adipócitos, embora apenas o PPAR- γ 2 seja exclusivo de adipócito. Até o momento ainda não se conhece o ligante endógeno do PPAR- γ , mesmo que existam evidências de

que alguns metabólitos lipídicos sejam capazes de ativar diretamente essa proteína. Por outro lado, o PPAR- γ pode ser ativado por compostos sintéticos denominados glitazonas, os quais são usados clinicamente como agentes antidiabéticos. Quando o PPAR- γ se encontra na ausência de um ligante, esse fator de transcrição age como repressor da transcrição gênica, atividade que depende do recrutamento de moléculas correpressoras. Uma vez ativado, o PPAR- γ muda de conformação estrutural, expondo locais de ligação com moléculas coativadoras, além de se dimerizar com o receptor retinoide X (RXR), formando um heterodímero. Entre as moléculas coativadoras necessárias para ativar o PPAR- γ estão os receptores de esteroides (SRCs) e o coativador 1 alfa do PPAR- γ (PGC1- α). Recentemente, a importância do PPAR- γ para o desenvolvimento do adipócito tem sido demonstrada *in vivo* em modelos de animais geneticamente modificados. Um exemplo pode ser visto em animais que não têm PPAR- γ 2 no organismo nem PPAR- γ 1, especificamente nos adipócitos. Esses animais não desenvolvem gordura branca e desenvolvem pouca gordura marrom, evidência de que PPAR- γ é de fato essencial para diferenciação do tecido adiposo *in vivo*.

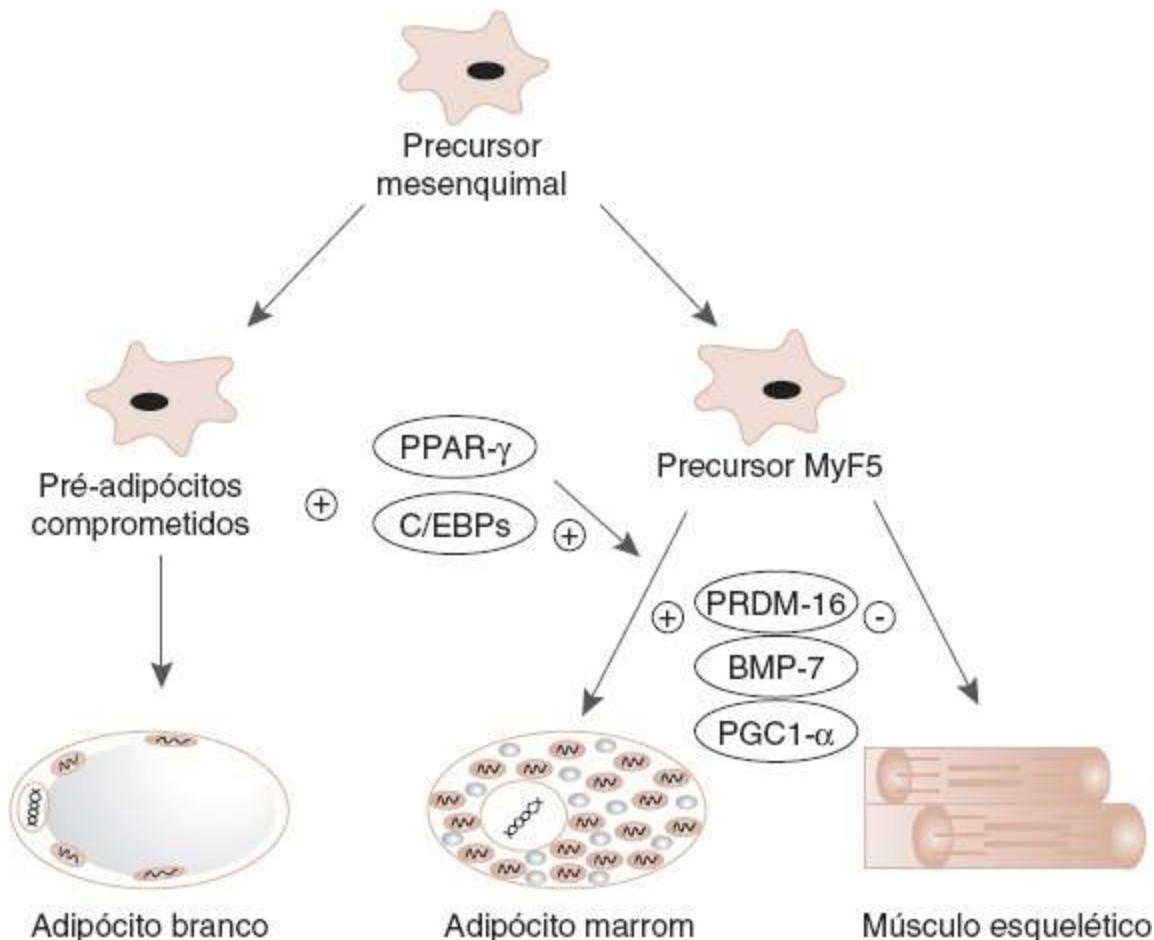


Figura 16.4 Adipogênese. A integração de muitos fatores regula a adipogênese. O adipócito branco origina-se da diferenciação de células precursoras mesenquimais. O adipócito marrom origina-se de um precursor distinto, o qual expressa o fator miogênico 5 (MYF5). Este precursor também pode dar origem às células musculares. A ativação de PRM-16, proteína da morfogenética óssea 7 (BMP-7) e coativador 1 alfa do PPAR- γ (PGC1- α) está envolvida na diferenciação do adipócito marrom em detrimento do músculo esquelético. PPAR- γ : proliferador de peroxissomos tipo gama; C/EBP: proteína ligadora de CCAAT; PRDM-16: proteína contendo homologia com domínio PR-16.

Outro fator de transcrição importante para a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos é o fator de transcrição C/EBP. A família do fator de transcrição C/EBP consiste em cinco membros, C/EBP- α , C/EBP- β , C/EBP- γ , C/EBP- δ , C/EBP- ζ , quais são expressos sequencialmente durante diferenciação do adipócito. Após o tratamento de pré-adipócitos com indutores de diferenciação, observa-se aumento rápido e transitório na expressão de C/EBP- β e C/EBP- δ . Posteriormente, os adipócitos em diferenciação passam por aproximadamente duas rodadas de multiplicação. A proliferação celular é cessada logo após o aumento da expressão do C/EBP- α . Evidências sugerem que o aumento inicial de C/EBP- β e C/EBP- δ necessário para o aumento tanto da expressão de C/EBP- α como de PPAR- γ . O C/EBP- α promove a ativação transcrecional de muitos genes que codificam proteínas necessárias para o fenótipo do adipócito, como a proteína ligadora de ácidos graxos (aP2) e a fosfoenol-piruvato carboxiquinase (PEPCK). No quarto dia de diferenciação há um aumento da expressão de C/EBP- ζ ; acredita-se que esse fator atue contrarregulando a expressão dos outros CEBPs.

Existem muitos outros fatores capazes de, em conjunto com PPAR- γ e C/EBPs ativar a diferenciação de adipócitos. Entre eles pode-se destacar o fator similar a Krüppel (KLF), cuja transcrição é ativada por C/EBP- β e C/EBP- δ e, juntamente com essas proteínas, regula a expressão de PPAR- γ 2. Outras proteínas importantes são as proteínas da morfogenética óssea (BMPs) e os fatores de crescimento de fibroblasts (FGFs).

A diferenciação das células mesenquimais em adipócitos requer não somente a indução de diversos fatores de transcrição, mas também a supressão de proteínas que atuam inibindo a adipogênese. Entre os clássicos fatores inibidores da adipogênese

destacam-se as proteínas WNT e β -catenina.

A via da WNT e da β -catenina é bem estabelecida na morfogênese de órgãos como osso, intestino e sistema hematopoético. As WNT compreendem uma família de proteínas secretadas que agem de maneira parácrina e autócrina pela ligação em receptores de membrana. A ativação de receptores de membranas pela proteína WNT desencadeia a ativação de uma cascata intracelular, na qual está presente a β -catenina. A ativação de WNT/ β -catenina bloqueia a diferenciação dos adipócitos, enquanto sua inibição induz adipogênese, indicando que a sinalização por WNT deve inibir o desenvolvimento dos adipócitos.

Atividade metabólica do tecido adiposo branco

► O tecido adiposo como um órgão endócrino

O TAB é composto por adipócitos, pré-adipócitos, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e leucócitos. Essa composição por diferentes células confere-lhe a qualidade de ser um mediador no metabolismo e na inflamação (Figura 16.5).

O adipocito pode ser considerado uma fábrica metabólica, produtora de diversas adipocitocinas responsáveis por diferentes ações na homeostasia e em vários estados patológicos, como na síndrome metabólica (SM) e no diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Nessas condições são produzidas quantidades elevadas de resistina, angiotensinogênio, inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), interleucinas etc., enquanto há redução na produção de adiponectina (Figura 16.6). Nesse caso podemos considerar a célula adiposa como disfuncional.

Existe uma heterogeneidade na produção das citocinas em relação aos diferentes locais de depósitos de tecido adiposo, que apresentam papéis diferentes, dependendo do padrão de produção e secreção de adipocinas. Essas características definem o tecido adiposo como miniórgãos endócrinos (Figura 16.7).

► Adipocitocinas

■ Leptina

A leptina é um produto do gene *ob*, sua cadeia única tem massa molecular de 16

kDa e sua principal função é a regulação do peso corporal. O nome leptina provém da palavra grega *leptos*, que significa “magro”. A leptina é produzida por adipócitos diferenciados, embora outros locais também a produzam, como estômago, músculo esquelético, fígado, placenta etc. A ação da leptina no sistema nervoso central (SNC), em especial no hipotálamo, suprime o consumo de comida e estimula o gasto energético. O receptor da leptina faz parte da família dos receptores de citocinas classe I encontrados em todos os locais do organismo, indicando que provavelmente a função da leptina não seja totalmente conhecida. Os camundongos db/db (diabéticos) apresentam resistência extrema à leptina causada por mutação no receptor desta. Várias isoformas de receptores foram descritas. O receptor ob/ra parece o transportador da leptina, e o ob/re é a forma solúvel do receptor transmembrana. O ob/rb é uma forma longa do receptor que apresenta altas concentrações no hipotálamo e é responsável pelo sinal lipostático conferido à leptina. Esse conceito é reforçado pelo sucesso do tratamento dos animais deficientes de leptina (ob/ob) e dos raros casos de seres humanos com deficiência de produção da leptina que reduzem o peso corporal de maneira significativa com o uso de leptina exógena.

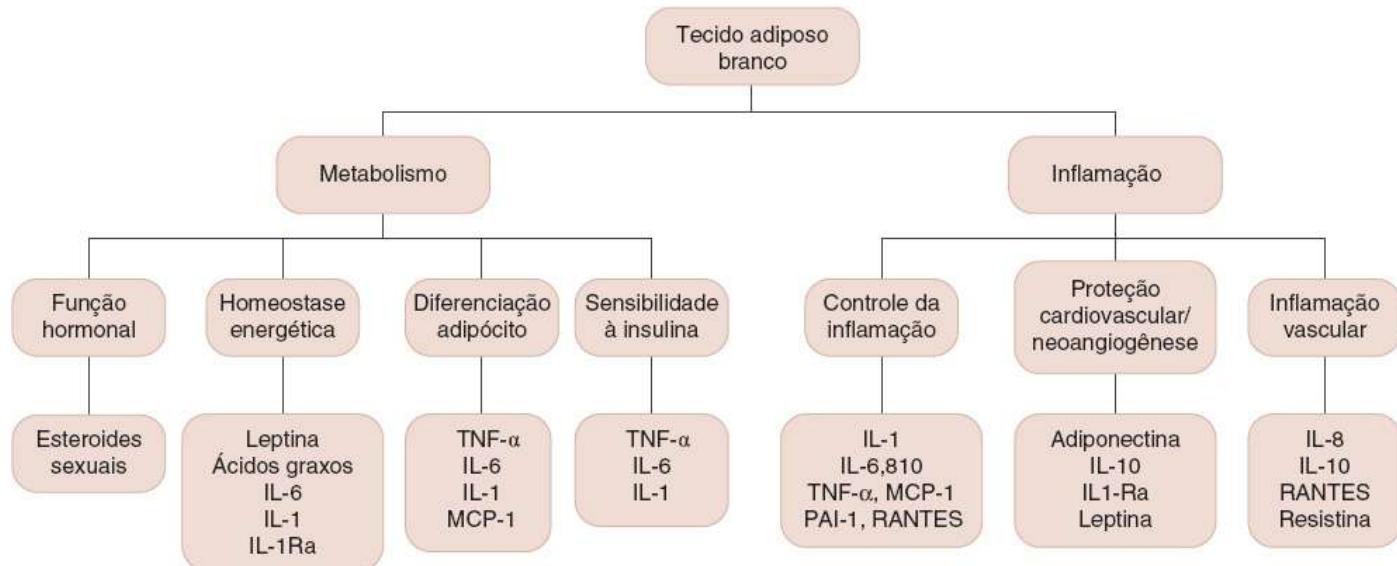


Figura 16.5 Papel do tecido adiposo branco no metabolismo e na inflamação. IL: interleucina; TNF- α : fator de necrose tumoral - α ; MCP-1: proteína quimioatrativa de monócitos-1; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio-1; RANTES: *regulated on activation normal T cell expressed and presumably secreted protein* (proteína regulada por ativação das células T expressas e presumivelmente secretadas).

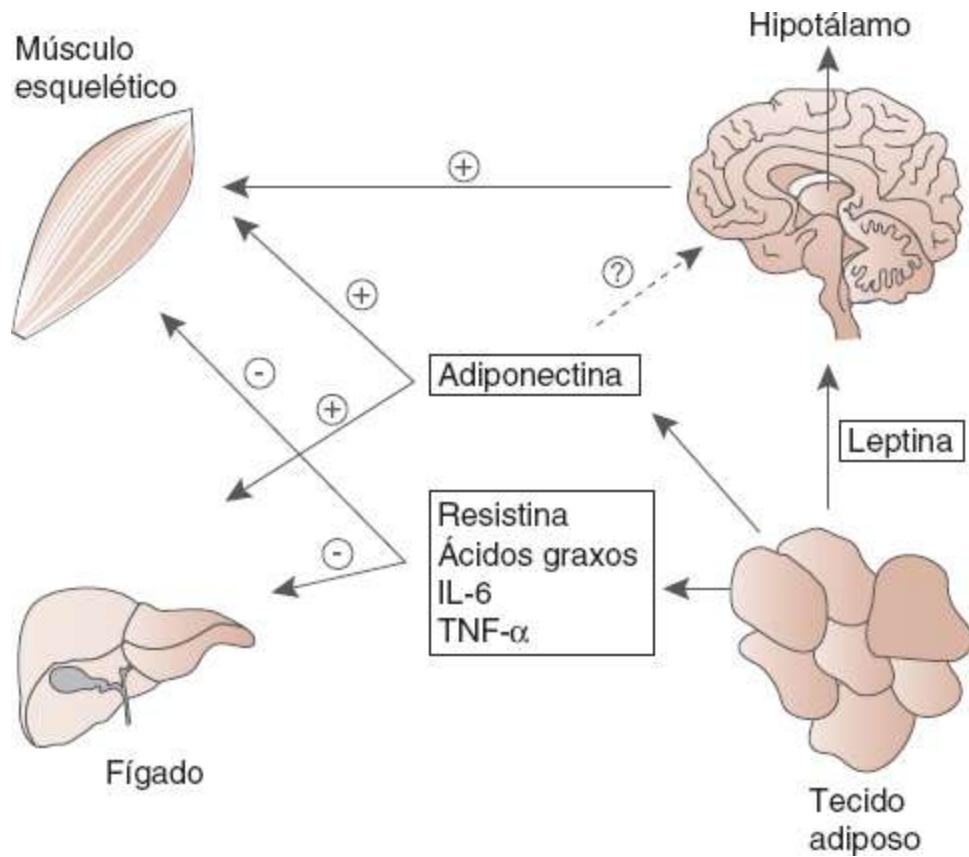


Figura 16.6 Mecanismos de associação entre adipocitocinas e resistência à insulina. O tecido adiposo produz diversas substâncias com atividade endócrina, como leptina, adiponectina, resistina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e ácidos graxos. A leptina é produzida em nível diretamente proporcional à massa adiposa e age diretamente no hipotálamo, controlando a fome e o gasto energético. A adiponectina é produzida em nível inversamente proporcional ao da massa adiposa e age aumentando a sensibilidade à insulina no músculo e no fígado. A resistina, o TNF- α e a IL-6 agem diminuindo a ação da insulina no fígado e no músculo esquelético e são produzidos em proporção direta à massa adiposa (+ = efeito sensibilizador; - = efeito promotor de resistência à insulina).

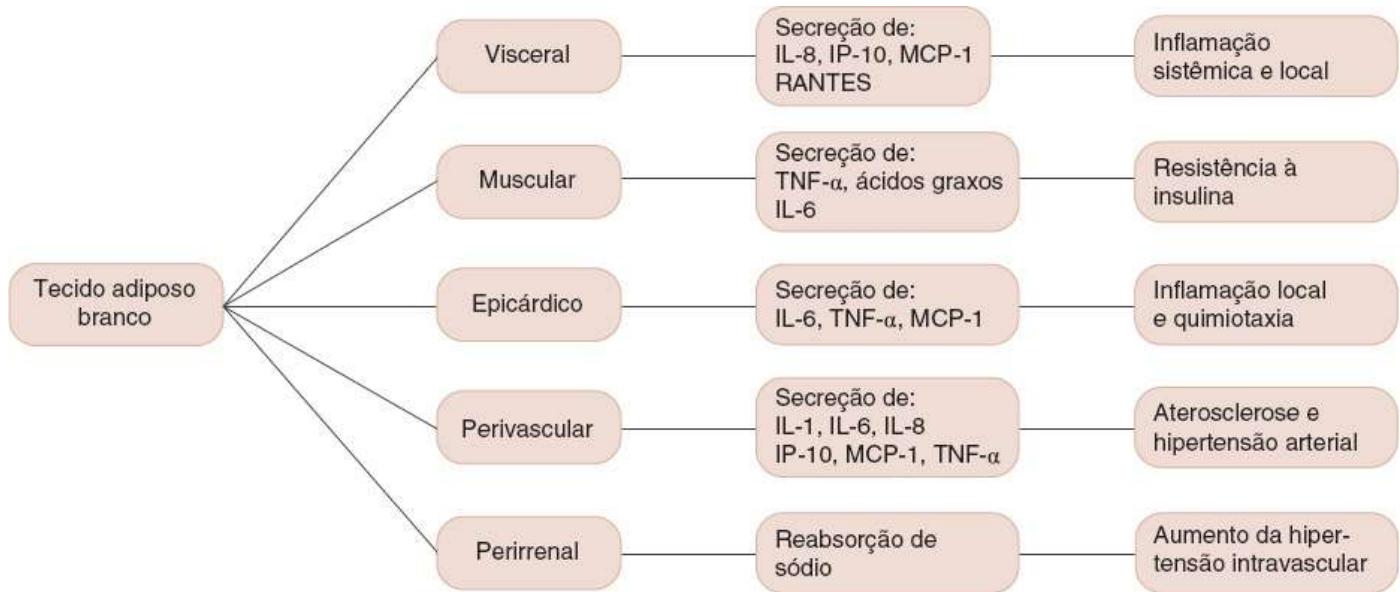


Figura 16.7 Efeitos locais do tecido adiposo branco (TAB) e suas consequências sistêmicas – TAB como miniórgãos endócrinos. IL: interleucina; TNF- α : fator de necrose tumoral – α ; MCP-1: proteína quimioatrativa de monócitos-1; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio-1; RANTES: *regulated on activation normal T cell expressed and presumably secreted protein* (proteína regulada por ativação das células T expressas e presumivelmente secretadas); IP-10: proteína induzida por interferon gama-10.

Os obesos em geral apresentam níveis elevados de leptina, e sua administração induz uma perda limitada de peso. A percepção atual é de que, na espécie humana, existe uma dessensibilização para o sinal da leptina, um fenômeno reconhecido como resistência à leptina. Esse fenômeno pode ocorrer por pelo menos dois mecanismos: saturação do transporte da leptina pela barreira hematencefálica e anormalidades na ativação do receptor ou na transdução do sinal.

A leptina influencia diversos eixos hormonais. Recentemente, em seres humanos, foi demonstrado que a redução de leptina induzida pela restrição alimentar é responsável pela supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal observado nos estados de privação alimentar. Assim, a leptina parece agir na integração entre o tecido adiposo, os centros hipotalâmicos que regulam a homeostasia energética e o sistema reprodutivo, indicando se as reservas de energia estariam adequadas para a reprodução normal. Um aspecto interessante da função da leptina é o seu potencial envolvimento na inflamação, pois age diretamente nos macrófagos aumentando a sua ação fagocítica e sua

capacidade de produção de citocinas. Dessa forma, a leptina deve desempenhar papel relevante na inflamação associada ao DM2 e à aterosclerose.

Adiponectina (Acrp 30 ou AdipoQ) apresenta duas características únicas:

- É secretada exclusivamente pela célula adiposa
- É o único fator secretado pelo adipócito com propriedades sensibilizadoras da ação da insulina.

Os níveis de adiponectina estão reduzidos na obesidade e no DM2, mas podem aumentar com o tratamento do DM2 com glitazonas e com a redução de peso. Paradoxalmente, em recém-nascidos existe uma hiperadiponectinemia relacionada com o grau de adiposidade. É provável que a “adiposidade disfuncional” do adulto não ocorra no nascimento e que bebês mais pesados secretem mais adiponectina. A magnitude da redução dos níveis de adiponectina tem relação direta com a intensidade da RI observada nos tecidos periféricos, tais como músculo e figado. Estudos recentes demonstraram que a adiponectina é um potente agente anti-inflamatório, que inibe uma série de processos envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose em animais e seres humanos. Nos estudos do tipo caso-controle, os níveis baixos de adiponectina estão relacionados com o desenvolvimento futuro de diabetes, mas não de obesidade.

Os mecanismos pelos quais a adiponectina melhora a ação da insulina não estão totalmente elucidados, mas alguns mecanismos são conhecidos:

- Redução dos níveis circulantes de AGL pelo aumento de oxidação de gordura pelo músculo
- Estímulo direto da captação de glicose em músculo e adipócitos pela ativação do monofosfato de adenosina quinase (AMPk).

A adiponectina é uma proteína plasmática abundante derivada do adipócito, com propriedades sensibilizadoras da ação da insulina, anti-inflamatórias e antiaterogênicas. As comorbidades associadas aos níveis reduzidos de adiponectina podem ser reflexos de uma síndrome clínica, chamada por nós de “síndrome da hipoadiponectinemia” (Tabela 16.3). A modulação dos níveis de adiponectina é um alvo terapêutico para o tratamento da RI e suas manifestações clínicas.

■ Resistina

A resistina foi descoberta em pré-adipócitos durante o processo de diferenciação em adipócitos. Quando a resistina é injetada em animais, provoca um estado de RI. Ao contrário, a neutralização da resistina com o emprego de anticorpos antirresistina leva a redução na glicemia e aumento na captação de glicose em cultura de células. A infusão de resistina em animais promove intensa RI. A insulina inibe a expressão de resistina em adipócitos. Em seres humanos com DM2 existe concomitante elevação dos níveis de insulina (hiperinsulinemia) e resistina. Isso sugere que o efeito supressor da insulina sobre a produção de resistina está comprometido. Em outras palavras, a RI no adipócito não bloqueia a produção de resistina. Também em seres humanos obesos e diabéticos a redução da resistina se correlaciona a RI hepática. No entanto, o impacto clínico da resistina na obesidade e na RI permanece controverso. Os níveis de resistina estão mais elevados em obesos do que em magros, havendo ainda significativa correlação entre os níveis de resistina e o índice de massa corporal (IMC). Por outro lado, o IMC é um forte preditor da RI, mas a resistina, quando ajustada pelo IMC, não é preditiva da RI. Os dados demonstram, ainda, que a resistina não é um preditor significativo do grau de RI em seres humanos.

■ Angiotensinogênio

A principal fonte de angiotensinogênio em seres humanos é o fígado, mas as células adiposas representam importante local de expressão e produção dessa proteína. A expressão tecidual de angiotensinogênio no adipócito está elevada no indivíduo obeso. A angiotensina II é um potente vasoconstritor e está envolvida no desenvolvimento da aterosclerose na vasculatura muscular pela inibição da cascata de ação insulínica. Assim, é possível especular se o achado da RI, da hipertensão (HA) e da aterosclerose acelerada na obesidade e no diabetes é manifestação da “síndrome da disfunção do adipócito”.

■ Inibidor do ativador do plasminogênio 1

O inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) é uma serina quinase que inibe a ativação do plasminogênio, responsável pela quebra deste para plasmina, ativando a cascata fibrinolítica. Níveis elevados de PAI-1 descontrolam o equilíbrio fisiológico

entre os sistemas de trombogênese e fibrinólise, o que favorece a formação de microtrombos e acelera o processo de atherosclerose. Tanto na obesidade quanto no DM2 os níveis de PAI-1 estão elevados e correlacionam-se a desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC) e infarto do miocárdio. O tecido adiposo é a principal fonte de PAI-1; além disso, níveis elevados de insulina potencializam o adipócito na sua produção. Assim, a célula adiposa disfuncional, ao produzir PAI-1, pode acelerar processos comuns à doença cardiovascular (DCV) e ao conjunto RI + obesidade e diabetes.

■ *Fator de necrose tumoral alfa*

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é um produto derivado do adipócito com relevante papel na RI observado na sepse e nas neoplasias. Quando o TNF- α é infundido em roedores, observam-se intensa RI, estímulo à lipólise e ativação de vias celulares inflamatórias. O TNF- α promove RI estimulando a fosforilação do substrato do receptor da insulina (IRS-1) em serina. Os níveis circulantes de TNF- α estão elevados na obesidade e no diabetes, mas a correlação deles a RI é fraca. O fato reforça a percepção de que o TNF- α provoca RI de forma parácrina e não de forma sistêmica.

■ *Interleucina 6*

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina inflamatória, altamente expressa em adipócitos, que desempenha importante papel na regulação da função da célula b. Em seres humanos com DM2, os níveis de IL-6 se associam ao grau de intensidade da intolerância à glicose e da inflamação, a qual é indicada pelos níveis de proteína C reativa (PCR). A correlação entre IL-6 e PCR é um reflexo do efeito direto sobre a produção e secreção de PCR pelo fígado, de modo que parte dos efeitos inflamatórios da IL-6 é produzida pela própria PCR.

■ *Adipsina e proteína estimuladora da acilação*

As proteínas adipsina e proteína estimuladora da acilação (ASP) são expressas em adipócitos e constituem componentes da via alternativa do complemento. As células adiposas não são lisadas, apesar de produzirem ASP, pois não apresentam os

componentes distais da via do complemento. A ASP aumenta o depósito de lipídios em adipócitos, aumentando a captação de glicose e sua deposição como TG. Em consonância com essa observação, existem aumentos moderados de adipsina e intensos de ASP na obesidade e no DM2 em seres humanos.

■ *Visfatina*

Recentemente foi isolada uma adipocitocina expressa em adipócitos isolados da gordura visceral de roedores e seres humanos, a visfatina, que tem seus níveis circulantes aumentados em caso de ganho de peso. A visfatina é uma proteína previamente identificada como fator estimulador de colônias de célula pré-B (PBEF) uma citocina expressa em linfócitos, e sua ação é intrigante, pois é hipoglicemiante semelhante à insulina tanto em culturas de células como em ratos, reduzindo a glicemia. Animais mutantes heterozigotos para o gene da visfatina são levemente hiperglicêmicos. Outro fato surpreendente é que a visfatina tem a capacidade de se ligar ao receptor de insulina e estimulá-lo. O papel definitivo desse hormônio na fisiopatologia e no tratamento do diabetes ainda permanece alvo de especulações.

► *Outras funções endócrinas do tecido adiposo*

Estudos recentes demonstram que o tecido adiposo produz esteroides sexuais e glicocorticoides (GC) a partir de seus precursores, transformando, por exemplo, androgênios em estrogênios e cortisona em cortisol. A conversão de esteroides性uais em adipócito é quantitativamente importante, produzindo entre 10 e 20% dos níveis circulantes; ao contrário, a conversão de GC é menos expressiva. Essa conversão/produção está aumentada na obesidade.

Em resumo, várias proteínas são produzidas no tecido adiposo, exercendo funções autócrinas, parácrinas e endócrinas em conjunto com outros órgãos e sistemas como SNC, fígado e músculo, importantes na coordenação do consumo e estocagem de energia. Entre essas proteínas temos leptina, ASP e adiponectina, cujas produções, ao se tornarem alteradas, desempenham importantes efeitos na adiposidade corporal e na SI. A produção desses e de outros hormônios pelo tecido adiposo parece ser regulada pelo *status* nutricional (alimentação, jejum e variação do peso corporal). Um conhecimento mais amplo da regulação bioquímica e molecular da síntese desses

hormônios e dos seus mecanismos precisos de ação levará ao desenvolvimento de novas abordagens no manejo clínico da obesidade, da dislipidemia, da RI, da aterosclerose e do diabetes.

Atividade inflamatória do tecido adiposo

Em 1993 ocorreu uma transição no estudo do tecido adiposo no contexto da obesidade e da RI. Nesse ano, os pesquisadores Hotamisligil e Spiegelman descobriram que o tecido adiposo proveniente de animais obesos apresentava significativo aumento da expressão do TNF- α , uma das principais citocinas pró-inflamatórias envolvidas na resposta imune. Até aquele momento acreditava-se que as únicas células capazes de produzir citocinas eram as do sistema imune, e não havia evidências de que a obesidade poderia suscitar resposta inflamatória.

A partir dessa descoberta, estudos posteriores mostraram que de fato os genes mais abundantemente regulados no tecido adiposo e outros tecidos de animais e seres humanos obesos são genes envolvidos nas respostas inflamatória e ao estresse celular. Durante as últimas duas décadas mostrou-se, por exemplo, que, além do TNF- α , a obesidade promove aumento de IL-6, PCR, proteína quimiotática de monócitos (MCP 1), fator de transcrição NFkB e proteinoquinases como c-Jun (JNK) e IKK responsáveis pela regulação da transcrição de diversas proteínas mediadoras de resposta inflamatória. Portanto, hoje não há dúvidas de que o tecido adiposo de indivíduos obesos encontra-se em um estado pró-inflamatório. É importante ressaltar que os níveis dos mediadores inflamatórios encontrados no tecido adiposo e outros tecidos de indivíduos obesos são muito menores do que os detectados em indivíduos com infecção grave. Por isso, sugere-se dizer que a obesidade promova um estado de inflamação branda.

O aumento da produção das citocinas inflamatórias no tecido adiposo dos indivíduos obesos ocorre não apenas pela produção dessas moléculas pelos adipócitos, mas também pela grande quantidade de macrófagos que infiltram esse tecido, uma característica típica de processos inflamatórios. Estudos recentes, que utilizaram transplante de medula óssea, mostraram que os macrófagos encontrados no tecido adiposo de animais obesos são essencialmente derivados da medula óssea. No tecido adiposo de obesos, nota-se que a maior parte dos macrófagos se agrega, em estruturas

em forma de coroa, ao redor dos adipócitos mortos (Figura 16.8). Em seres humanos, a infiltração de macrófagos no tecido adiposo correlaciona-se diretamente ao tamanho do adipócito e ao IMC.

É interessante notar que, embora a associação entre as respostas inflamatória e metabólica no tecido adiposo tenha sido descoberta nos últimos 20 anos e pareça bastante surpreendente, diversas evidências mostram que as respostas metabólica e imune evoluíram de maneira coordenada durante a história.

Por exemplo, em organismos inferiores como a drosófila, as respostas imune e metabólica são exercidas por um mesmo órgão, o corpo gorduroso. Além disso, os macrófagos e os adipócitos dividem muitas características em comum, como a capacidade de armazenar lipídios e a dependência de fatores de transcrição, como PPAR- γ , para sua diferenciação.

Uma questão que permanece em aberto neste contexto é: que fatores primordiais iniciam a resposta inflamatória no tecido adiposo de indivíduos obesos? Tentando responder a isso, foi demonstrado em 2004 que um dos fatores associados ao início da inflamação na obesidade decorre do estresse celular promovido pelo aumento da sobrecarga de nutrientes que acontece na obesidade. Uma das principais organelas atingidas por esse estresse é o RE.

O RE compreende uma rede de endomembranas que exerce papel fundamental na síntese, no processamento e no enovelamento de proteínas. Em condições normais, as proteínas são enoveladas em suas estruturas secundária e terciária por chaperonas no interior do RE. Somente proteínas bem enoveladas deixam o RE e se encaminham para o citoplasma ou para outras organelas, proteínas malformadas são destruídas ou reformuladas para ganhar sua estrutura adequada. Entretanto, quando a demanda de síntese de proteínas é muito grande, proteínas malformadas começam a se acumular, criando uma perturbação denominada estresse de RE. Quando o RE está sofrendo esse tipo de estresse, a célula dispara uma resposta protetora chamada de resposta a proteínas malformadas (UPR). Se a ativação da UPR não for suficiente para restaurar a homeostase do RE, a célula inicia, então, um programa de apoptose.

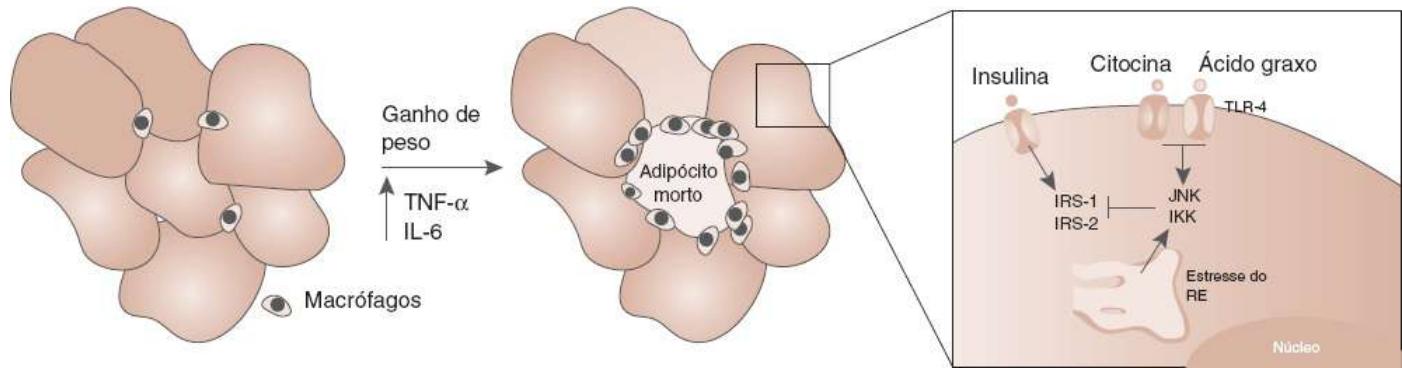


Figura 16.8 Processo inflamatório no tecido adiposo branco. O ganho de peso leva ao aumento da massa adiposa. A expansão do adipócito branco dispara uma resposta inflamatória caracterizada pela infiltração de macrófagos e pelo aumento da produção de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6). Os macrófagos que infiltram o tecido aglomeram-se ao redor dos adipócitos mortos em uma disposição em forma de coroa. O aumento de mediadores inflamatórios e de nutrientes ativa receptores de membrana, que, por sua vez, ativam proteínas serinas quinases, como a JNK e a IKK. Essas proteínas são capazes de fosforilar os substrato dos receptores de insulina (IRS-1 e IRS-2) em resíduos de serina, impedindo a transdução de sinal da insulina. O excesso de nutrientes pode disparar também um processo denominado estresse do retículo endoplasmático (RE), que está diretamente associado à ativação da resposta inflamatória no adipócito. TLR-4: receptor *Toll-like* 4.

No tecido adiposo, bem como em outros tecidos de animais e seres humanos obesos, o processo de estresse do RE está drasticamente aumentado e a UPR está ativada. O estresse de RE correlaciona-se diretamente com o aumento da resposta inflamatória celular e é capaz de ativar inflamação por diferentes mecanismos, que incluem o aumento direto da expressão de moléculas inflamatórias, como a JNK e a IKK, e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). De fato, o tratamento de animais obesos com pequenas chaperonas que inibem o processo de estresse de RE atenua a resposta inflamatória nesse tecido, sugerindo que ele seja um fator fundamental nesse contexto.

Outro mecanismo determinante, que pode ligar a obesidade à alteração na produção de citocinas no tecido adiposo, é a hipoxia que ocorre nesse tecido durante a obesidade. O tecido adiposo de indivíduos obesos apresenta zonas localizadas de hipoxia, muito provavelmente devido à rápida expansão da massa gordurosa. Além

disso, a obesidade promove diminuição do fluxo sanguíneo no tecido adiposo, e essa redução é mais aparente em capilares que contêm leucócitos aderidos. A hipoxia no tecido adiposo tem sido observada por diferentes grupos e correlaciona-se diretamente com o aumento de citocinas inflamatórias, como TNF- α , e com a indução de um clássico regulador de hipoxia, o fator de transcrição HIF-1 no tecido adiposo. Em tumores, a principal função do HIF-1 é a indução de uma resposta angiogênica pelo aumento de fatores como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF).

Ainda existe a hipótese de que a inflamação no tecido adiposo resulte da toxicidade direta exercida pela sobrecarga lipídica. A concentração de ácidos graxos plasmáticos encontra-se cronicamente elevada em animais e seres humanos obesos tanto pela incapacidade da insulina em inibir a lipólise no tecido adiposo quanto pelo consumo excessivo de lipídios provindos da dieta.

Os lipídios podem ativar diretamente membros dos receptores de resposta imune inata denominados *Toll-like receptors* (TLRs), que são capazes de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos e exercem função essencial na resposta imune inata. Existem pelo menos 12 membros da família dos TLRs que reconhecem diferentes tipos de padrão molecular. A ativação dos TLRs dispara uma potente resposta imune contra o agente infeccioso, que inclui a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Interessante é que evidências recentes mostram que os TLRs principalmente TLR-2 e TLR-4, podem ser ativados por lipídios e exercer importante papel na resposta inflamatória que ocorre na obesidade. O reconhecimento de lipídios pelos TLRs pode induzir uma produção de citocinas pró-inflamatórias tanto nos macrófagos como nos adipócitos, já que esses receptores são também expressos nos adipócitos. Em ambas as células, a ativação dos TLRs pelos lipídios resulta na ativação do NFkB e também da JNK. De fato, evidências mostram que, em animais e seres humanos obesos, a expressão de TLR-2 e 4 está aumentada. Além disso, animais deficientes para TLR-4 são protegidos da obesidade induzida pela dieta.

Inflamação, resistência à insulina e adipócito

A associação entre DM2 e obesidade está bem estabelecida. Estudos populacionais transversais e prospectivos confirmam a elevação da incidência do diabetes determinada pelo aumento do peso corporal. O efeito diabetogênico da obesidade está

relacionado com 3 fatores:

- IMC
- Duração da obesidade
- Peso recentemente adquirido.

Além da quantidade de gordura, a sua distribuição desempenha papel essencial sobre a ação da insulina. Pessoas obesas com acúmulo troncular da gordura (obesidade androide) são mais resistentes à insulina, hiperinsulinêmicas e dislipidêmicas em comparação àquelas com distribuição na parte inferior do corpo (obesidade ginecoide). A primeira referência ao termo androide para a distribuição da gordura foi estabelecido por Jean Vague em 1947, demonstrando a associação entre ela e o aumento de risco para certas doenças crônicas, como DM2, aterosclerose e gota. O entendimento das bases metabólicas da distribuição central da gordura foi reforçado pelos estudos com tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e ultrassom (US), demonstrando associação entre gordura central e acúmulo de gordura nos depósitos intra-abdominais. Existem vários depósitos abdominais, incluindo os subcutâneos, divididos em anterior e posterior e em profundo e superficial, sendo o anterior superficial o de maior capacidade fisiológica de expansão. Os depósitos intra-abdominais são o omental e o mesentérico, reconhecidos em conjunto como a gordura visceral e a gordura perirrenal. A gordura visceral recebe maior atenção, pois sua drenagem sanguínea converge para a veia porta, levando produtos metabólicos (hormônios, citocinas, AGL etc.) diretamente para o fígado. A correlação dos diferentes depósitos de gordura a RI está bem estabelecida. A gordura intra-abdominal apresenta os mais altos índices. Também os depósitos subcutâneos exibem correlações positivas a RI, sendo interessante o fato de que tanto a gordura abdominal subcutânea posterior como a subcutânea profunda exibem as associações mais fortes com a RI. A gordura perirrenal claramente não apresenta correlação a RI.

A observação da ligação entre gordura visceral e RI não significa que haja uma relação causal entre as mesmas e, embora exista uma clara ligação entre as duas, a sua natureza não está estabelecida. Por enquanto, não há resposta definitiva que determine se a RI causaria um depósito preferencial de gordura visceral ou se essa gordura causaria a RI. Uma resposta parcial para o dilema é a remoção do tecido adiposo visceral, o que ocasiona melhora da RI em animais e em seres humanos. A teoria portal,

baseada no aumento de liberação de AGL na circulação portal, não foi confirmada *in vivo*. Uma hipótese seria a capacidade da gordura visceral de modular o comportamento biológico dos tecidos subcutâneos, normalmente muito mais relevantes em termos quantitativos. A secreção de alguma substância pelo tecido visceral poderia alterar a produção de hormônios e citocinas pelo tecido subcutâneo, determinando a presença de RI sistêmica.

Existem várias evidências da ligação entre inflamação crônica, RI, DM2, SM e aterosclerose. O reconhecimento do tecido adiposo como um órgão endócrino torna razoável o reconhecimento do tecido adiposo disfuncional como a ligação entre a SM e as DCV.

A quantidade de citocinas no tecido adiposo se correlaciona diretamente com o aparecimento da RI nesse tecido, bem como em outros, como fígado e músculo. Os mecanismos pelos quais a inflamação crônica produz RI não estão totalmente elucidados. Uma possibilidade para explicar tal associação é a intersecção entre as vias inflamatória e de sinalização da insulina. A insulina age por meio da ativação de um receptor de membrana que possui atividade tirosinoquinase intrínseca. A ligação da molécula de insulina promove a autofosforilação do receptor em resíduos de tirosina que, por sua vez, fosforila proteínas responsivas a esse receptor, IRS-1 e IRS-2, que quando fosforiladas em resíduos de tirosina, desencadeiam a ativação de uma cascata de transdução de sinal pela via PI3-quinase-AKT, que culmina em diversos efeitos, entre eles a translocação do transportador de glicose do citosol para a membrana plasmática, proporcionando a captação de glicose.

As citocinas, por outro lado, agem por intermédio de receptores de membrana, que, quando ativados, induzem a expressão de proteínas serina quinases como JNK e I κ Bquinase (IKK- β). A JNK e o IKK- β são capazes de fosforilar mediadores da via de sinalização da insulina, como os IRSs, em resíduos de serina, uma fosforilação inibitória que impede a transdução de sinal adequada em resposta à insulina (Figura 16.8). Animais deficientes para JNK-1 e IKK são protegidos contra a RI e o desenvolvimento da DM2 após exposição a dieta hiperlipídica ou obesidade induzida por modificação genética. Atualmente, o aumento das citocinas inflamatórias é um dos principais fatores causadores da RI que ocorre nos obesos. Com base no conhecimento desses mecanismos, postula-se que haja estreita ligação entre inflamação e RI, mediada

em parte pela função hormonal do adipócito.

Gordura tópica *versus* ectópica na resistência à insulina e disfunção de célula beta

Uma questão importante é como uma célula adiposa disfuncional pode se converter em adipócitos sadios. Outra questão é como a gordura depositada em outros tecidos pode ser redistribuída, levando à melhora da SI no músculo e fígado e aumentando a capacidade funcional da célula b. As glitazonas, representam uma nova classe terapêutica com propriedades hipoglicemiantes, sensibilizadoras da ação da insulina e restauradoras da função da célula b. O uso das glitazonas ocasiona que quanto maior é o ganho de peso, melhor é o controle glicêmico alcançado, um achado paradoxal, porque toda a discussão gira em torno da associação entre o grau de obesidade e a RI. As glitazonas atuam ao se ligarem ao receptor nuclear PPAR- γ , crítico para o processo de diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos. Estudos clínicos demonstram que o efeito positivo das glitazonas é o produto da redução da gordura visceral e aumento da gordura subcutânea. Além disso, existem evidências experimentais da redução dos adipócitos grandes com RI de localização subcutânea profunda pelo estímulo a sua apoptose e do aumento preferencial dos adipócitos pequenos e com SI característicos do tecido adiposo subcutâneo superficial. O resultado desse redirecionamento da gordura seria responsável pela mudança do padrão de produção de citocinas pelo estímulo dos PPARs, com aumento dos níveis circulantes de adiponectina e redução dos níveis de IL-6 e PAI-1. Além disso, existem evidências de uma redução benéfica do conteúdo lipídico intramioцитário e hepático.

A redução da RI sistêmica resulta em menor estresse para a célula b. No entanto, isso corresponde a uma parte da ação dos agonistas PPAR. Um efeito adicional potencial de redução do conteúdo de gordura na própria ilhota de Langerhans é a melhor ação da insulina na própria célula β , o que resultaria na recuperação da função da célula b. O estudo Troglitazone in the Prevention of Diabetes (TRIPOD), que utilizou troglitazona, demonstrou um efeito protetor da conversão de pré-diabéticos em diabéticos que perdurou por até oito meses após a suspensão da medicação. Especula-se que esse efeito prolongado seja o produto do efeito prolongado dos PPARs no redirecionamento da gordura e redução da esteatose pancreática.

Gordura disfuncional *versus* gordura funcional e o efeito protetor da gordura periférica

Na obesidade encontramos várias comorbidades associadas a produção excessiva de adipocitocinas (TNF, IL, PAI-1 etc.), redução da adiponectina e RI. No entanto, é clara a associação mais forte entre a gordura visceral e a gordura ectópica a doenças como diabetes e aterosclerose, o que torna plausível designar essa gordura como disfuncional.

O extremo oposto da obesidade pode ser representado pelas lipodistrofias congênitas, nas quais a presença de intensa RI é a causa do diabetes e da atherosclerose acelerada. Nesse caso existe uma redução da produção de leptina e adiponectina, importante na sinalização e ação insulínicas, relacionadas com a escassez de tecido adiposo subcutâneo. Por outro lado, existem depósitos de gordura ectópica (disfuncional) em fígado e músculo. Quadro semelhante é encontrado em situações de redução de tecido adiposo com redução de adiponectina e leptina, como a AIDS e a hipogamaglobulinemia variante comum, nas quais a resistência à insulina está presente. Nessas situações a dificuldade de depositar gordura no tecido celular subcutâneo (gordura funcional) acarreta as alterações metabólicas da síndrome de RI.

Por outro lado, há evidências clínicas de que as deposições de gordura na cintura e no quadril exibem associações opostas a glicemia, perfil lipídico e DCVs. Assim poderíamos atribuir à gordura periférica uma função protetora contra a RI.

► Estudo BRAMS

O Estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica (BRAMS), coordenado por pesquisadores da Unicamp, iniciou-se em 1998 e seus resultados e análises estão sendo realizados até os dias de hoje. Esse estudo, que se caracteriza por ser epidemiológico, transversal e multicêntrico, conta com a participação de pesquisadores de cinco instituições em diferentes estados do Brasil. O seu objetivo tem sido elucidar na população brasileira a base fisiopatológica das doenças cardiometaobólicas e determinar seus principais fatores de risco.

Sabe-se que o depósito de gordura subcutânea na parte superior do corpo reflete em uma elevação da circunferência do pescoço (CP) e está intimamente associado à

gordura visceral e à elevação do risco cardiovascular. Um estudo desenvolvido pelo nosso grupo, com os dados de um dos braços do BRAMS, determinou a correlação da CP com RI e componentes da SM em adolescentes de 10 a 19 anos de idade, com diferentes graus de adiposidade e de estadiamento puberal. Após ajuste para idade, percentual de gordura e estágio puberal, a CP se correlacionou a circunferência da cintura (CC), pressão arterial, triglicerídos e marcadores de RI, em ambos os sexos. Esses achados reforçam que a CP é útil para detectar RI e marcadores da SM em adolescentes.

Em outro braço do BRAMS, que avaliou adultos de 16 a 69 anos e com IMC entre 18,5 e 40 kg/m², a CP esteve associada à CC e ao IMC. Esse estudo demonstrou uma correlação positiva de CP a triglicerídos, glicemia e insulinemia de jejum e HOMA-IR, mas a CP se correlacionou negativamente ao HDL-colesterol.

Seguem alguns dados ainda não publicados do BRAMS relacionados com o depósito de gordura:

- O acúmulo de gordura visceral associado a maior elevação da glicemia e secreção de insulina, refletindo resistência à ação da insulina
- Correlação positiva entre espessura da gordura visceral e espessura da íntima média da carótida
- Correlação negativa entre espessura da gordura visceral e taxa de infusão de glicose no *clamp* hiperinsulinêmico
- Associação de obesidade generalizada e central com níveis de tolerância a glicose e aterosclerose subclínica.

Tecido adiposo marrom e tecido adiposo bege/“brite”

O TAM desempenha como principal função a produção de calor e somente nos últimos anos vem tomando uma posição de destaque por suas funções metabólicas. A presença desse tecido foi inicialmente detectada em neonatos e crianças e pouco identificada em adultos. Porém, trabalhos publicados a partir de 2009, por meio de estudos com tomografia por emissão de pósitrons (*PET scan*), já demonstram que o TAM é presente e funcional em adultos (Figura 16.9).

É possível encontrar depósitos de TAM em adultos desde a região anterior do

pescoço até o tórax (Figura 16.9) e são mais frequentemente detectados em mulheres na razão de 2:1 em relação aos homens. Estudos demonstram que é inversamente correlacionado com IMC, idade, temperatura do ambiente e uso de betabloqueadores adrenérgicos. Van Marken *et al* demonstrou que o TAM está diretamente correlacionado com o metabolismo energético e identificou uma correlação positiva entre sua atividade e a taxa metabólica em repouso. Em outros estudos, verificou-se uma alta taxa metabólica do TAM em homens jovens expostos ao frio e menor atividade em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

O TAM é composto por adipócitos que possuem uma composição molecular única. O citoplasma do adipócito (denominado multilocular) marrom contém inúmeras gotículas de lipídios e muitas mitocôndrias, as quais são bem desenvolvidas, apresentam grande número de cristas e possuem uma proteína singular, específica do TAM, a proteína desacopladora 1 (UCP1) (Figura 16.10). A UCP1 confere ao TAM propriedades termogênicas e é essencial na produção de calor conhecida como termogênese facultativa independente do tremor. Portanto, a capacidade do TAM em promover termogênese é determinada pela concentração de UCP-1, cuja atividade é regulada principalmente pelos ácidos graxos, que são o substrato para oxidação durante a termogênese.

Diferentemente da gordura branca, que é pouco vascularizada, o TAM é altamente vascularizado, fenômeno resultante da alta expressão de fatores angiogênicos, como VEGF. Esse tecido é ricamente inervado e responsável ao sistema nervoso simpático (SNS).

Ao contrário do TAB, que acumula energia na forma de TG, o TAM converte a energia deles em calor. Estima-se que, no frio, o TAM dissipe calor a uma potência de 100 a 400 W/kg, contribuindo para 60 a 70% do calor produzido nessa situação. Recém-nascidos podem ter de 40 a 200 g de TAM em todo corpo, estudos recentes demonstram cerca de 100 a 200 g de TAM em adultos.

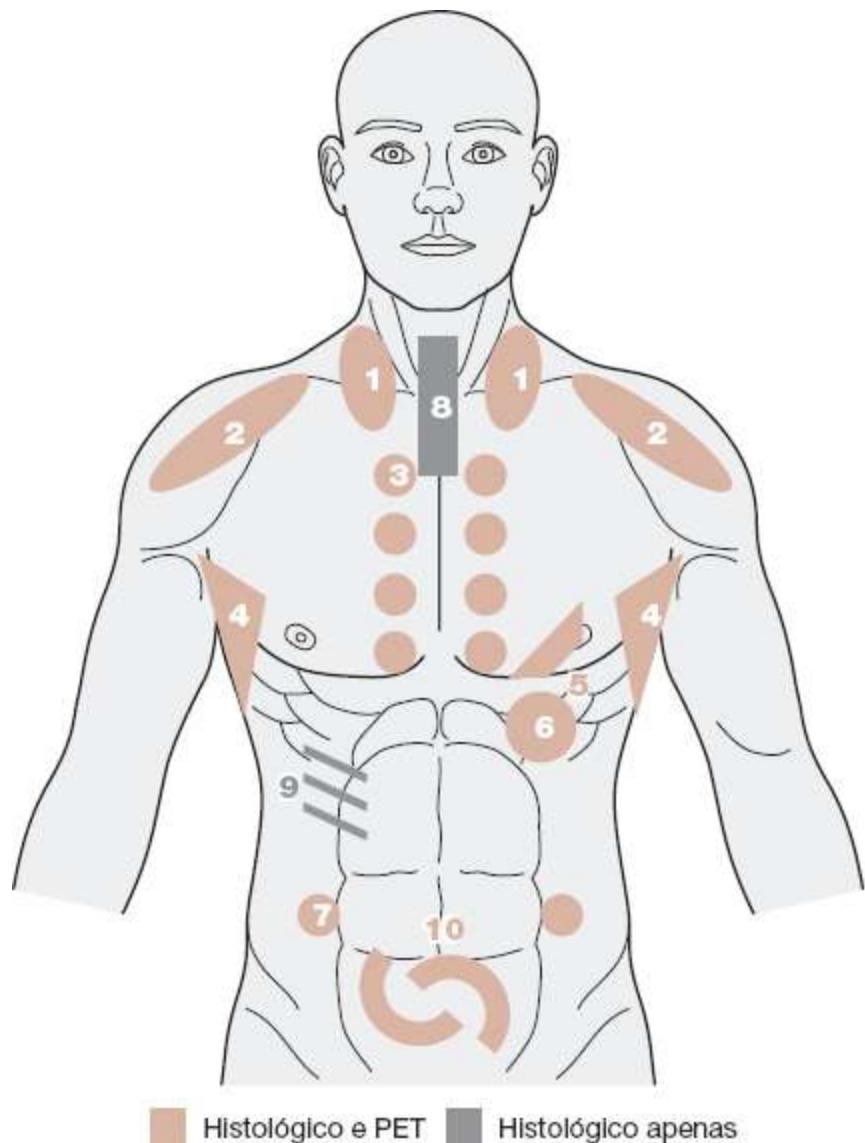


Figura 16.9 Localização do tecido adiposo marrom em adultos. PET: tomografia por emissão de pósitrons. 1. cervical; 2. supraclavicular; 3. paravertebral; 4. axilar; 5. mediastinal; 6. pericardíaco; 7. perirrenal/adrenal; 8. traqueia/esôfago; 9. intercostal; 10. mesentérico.

A ativação da produção de calor no TAM está associada ao aumento do número e da atividade das mitocôndrias, um fenômeno controlado pelo coativador do receptor ativado por peroxissomo, o PGC1- α . O PGC1- α tem sua expressão elevada durante exposição ao frio e interage com fatores transpcionais, regulando a expressão de genes que codificam proteínas mitocondriais. A presença do PGC1- α é essencial para o processo termogênico no TAM, já que animais que não expressam essa proteína são intolerantes ao frio.

O principal mecanismo de produção de calor no TAM decorre da atividade da UCP1, uma proteína presente na membrana mitocondrial interna que atua desacoplando o gradiente de prótons gerado pela fosforilação oxidativa da síntese de trifosfato de adenosina (ATP) (Figura 16.10). Acredita-se que, por esse mecanismo, a UCP1 dissipe, na forma de calor, a energia contida no gradiente eletroquímico que seria utilizada para sintetizar ATP. O papel crucial da UCP1 na termogênese é evidenciado pelo fato de que ratos expostos ao frio apresentam drástico aumento na expressão dessa proteína, enquanto ratos que não a expressam são intolerantes a baixas temperaturas. Além disso, existem inúmeros trabalhos que correlacionam diretamente a elevação do gasto energético ao aumento da expressão da UCP1.

A ativação do desacoplamento mitocondrial e da termogênese no TAM depende da ação conjunta do sistema adrenérgico (catecolaminas) e dos hormônios tireoidianos. A ação das catecolaminas, principalmente a norepinefrina (NE), é mediada pelos receptores β 3-adrenérgicos, que são altamente expressos na membrana dos adipócitos marrons. A ativação dos receptores β 3 promove o aumento da termogênese no TAM por dois mecanismos relacionados com a produção de cAMP. Em um deles, o cAMP ativa a PKA, que por sua vez fosforila um fator de transcrição denominado elemento de ligação responsivo a cAMP (CREB), que vai até o núcleo e ativa a expressão de vários genes, incluindo D2, enzima que converte o hormônio tireoidiano T4 em T3, a forma ativa, e o da UCP1. O aumento dos níveis de T3 gerados pela D2 também contribuem para a ativação da expressão da UCP1 e dos próprios receptores adrenérgicos, amplificando essa sinalização. O aumento de cAMP também promove a ativação da lipólise, elevando os níveis de ácidos graxos, que, por sua vez, estimulam diretamente a atividade da UCP1, aumentando sua permeabilidade a prótons (Figura 16.10).

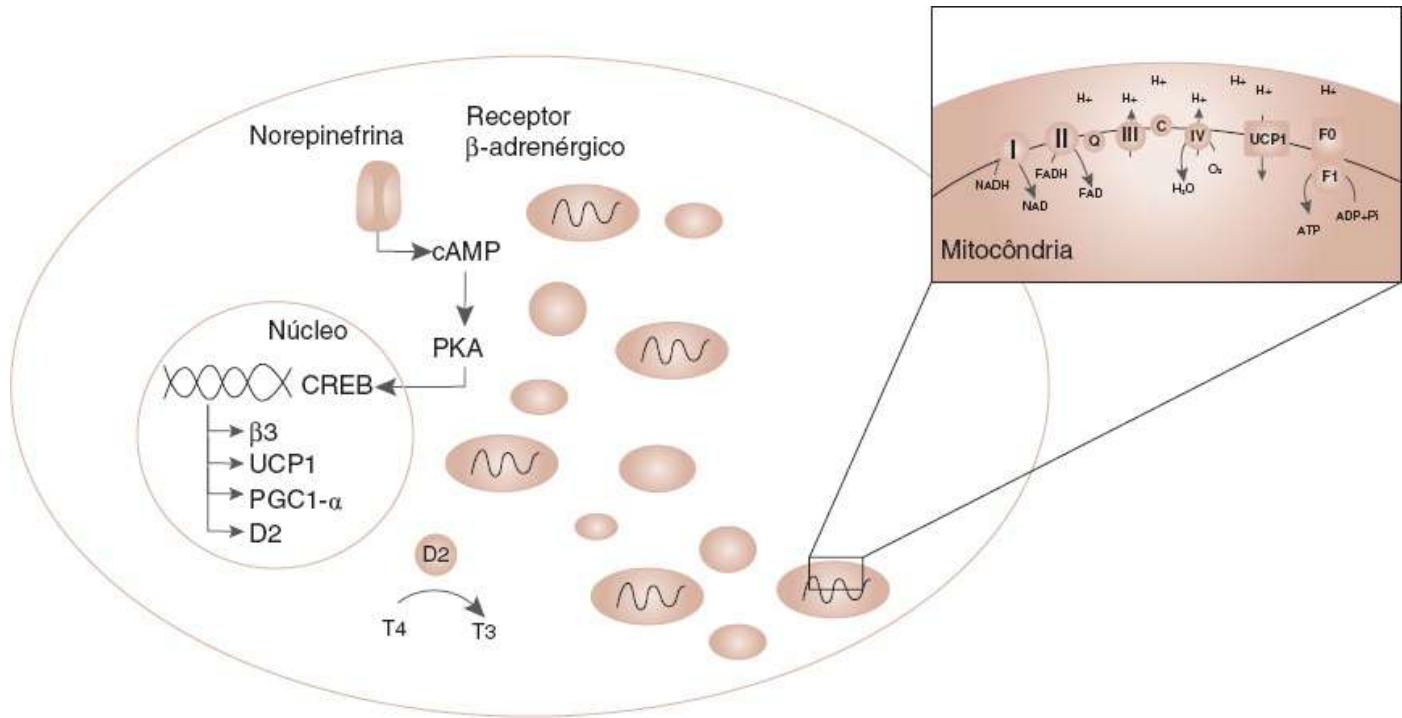


Figura 16.10 Ativação da termogênese no adipócito marrom. As catecolaminas, como a norepinefrina (NE), agem na célula por meio de receptores de membrana. O principal receptor adrenérgico expresso no TAM é o β_3 . A ligação da NE ao receptor β_3 resulta em ativação da proteína G estimulatória e aumento dos níveis de AMP (monofosfato de adenosina) cíclico. O aumento de AMP cíclico (cAMP) estimula a PKA, que é capaz de fosforilar *cAMP response element-binding* (CREB), um fator de transcrição que ativa a expressão de desiodase tipo 2 (D2) e UCP1. A proteína D2 é responsável pela conversão de T4 a T3. A T3, por sua vez, atua no núcleo estimulando a transcrição de mais receptores adrenérgicos, PGC1- α e UCP1, promovendo, assim, um ciclo sinérgico. Na mitocôndria, a UCP1 atua desacoplando o gradiente de prótons gerados pela cadeia transportadora de elétrons da síntese de trifosfato de adenosina (ATP), convertendo a energia contida no gradiente eletroquímico em calor. NAD: nicotinamida adenina dinucleotídio; NADH: NAD reduzida; FAD: flavina adenina dinucleotídio; FADH: FAD reduzida.

Por sua alta atividade metabólica, o TAM é um tecido determinante do peso corporal. A ablação genética do TAM gera animais propensos ao desenvolvimento da obesidade. Da mesma forma, a deleção da UCP1 em animais mantidos na termoneutralidade promove aumento do ganho de peso. Além disso, uma linhagem de camundongos que possuem TAM entremeado no músculo esquelético é completamente protegida da obesidade induzida pela dieta.

► Diferenciação do tecido adiposo marrom e do tecido adiposo bege/“brite”

Até muito recentemente, acreditava-se que adipócitos brancos e marrons surgissem de um precursor mesenquimal comum e que essas células posteriormente se diferenciassem em adipócitos branco e marrom, de acordo com estímulos do meio, porque ambos os tipos celulares requerem PPAR- γ para seu desenvolvimento. Surpreendentemente, no entanto, nos últimos anos alguns trabalhos vêm mostrando que os adipócitos marrons surgem de uma população de progenitores distintos da dos adipócitos brancos.

Estudos de expressão gênica global que tentaram traçar a origem dos adipócitos marrons mostraram que essas células possuem uma assinatura molecular diferente da do TAB e semelhante à do músculo esquelético, como, por exemplo, a expressão de MyF5, um gene até então encontrado exclusivamente em precursores de células musculares. Além disso, a gordura marrom, e não a branca, expressa muitos genes e microRNAs (miRNAs) característicos de precursores musculares. Esses achados sugerem que os adipócitos marrons dividem a mesma origem mesenquimal do músculo, um tecido que também utiliza lipídios para a produção de energia. (Figura 16.4).

Um coativador de transcrição que exerce importante papel na diferenciação do TAM é o PGC1- α , o qual é altamente expresso na gordura marrom e pouco expresso na branca. Essa proteína é uma das principais responsáveis pela ativação da biogênese mitocondrial e da termogênese na gordura marrom, de modo que animais que não possuem PGC1- α apresentam um TAM disfuncional, com baixa quantidade de mitocôndrias. A ausência de PGC1- α especificamente na gordura marrom não impede a diferenciação dessas células, mas sim sua capacidade termogênica.

Outra proteína descoberta recentemente que se mostrou essencial para a formação do adipócito marrom é a PRDM-16, um fator de transcrição do tipo *zinc finger*. A expressão ectópica de PRDM-16 na gordura branca promove a indução de genes mitocondriais, bem como genes específicos de gordura marrom. Por outro lado, a deleção dessa proteína na gordura marrom promove a desdiferenciação desse tipo celular. Embora a PRDM-16 seja capaz de se ligar diretamente a uma região específica do DNA, e por essa razão seja considerada um fator de transcrição, mutações que

impedem a ligação de PRDM-16 no DNA não diminuem sua capacidade de estimular a diferenciação da gordura marrom, o que evidencia que a ação do PRDM-16 decorra da interação direta dela com outras proteínas. De fato, a PRDM-16 é capaz de coativar a atividade transcrecional do PGC1- α e do PPAR- γ pela interação direta com essas proteínas. Um fato interessante é que a PRDM-16 promove a supressão de genes específicos de gordura branca e também de músculo esquelético. Por outro lado, a deleção da PRDM-16 no TAM induz a expressão de genes específicos de músculo esquelético. O TAM de animais geneticamente modificados que não possuem a PRDM-16 apresenta morfologia anormal, com características de músculo esquelético. Portanto, acredita-se que a PRDM-16 seja capaz de exercer um controle bidirecional transformando adipócito marrom em músculo esquelético e vice-versa.

Outra molécula importante que se mostrou capaz de induzir a diferenciação de TAM *in vitro* é o fator de diferenciação de osso BMP-7. As BMP são proteínas secretadas que modificam o desenvolvimento de células mesenquimais. A BMP-7, em particular, é um poderoso indutor da diferenciação de TAM. A expressão excessiva de BMP-7 em animais obesos promove aumento da massa de TAM, o que resulta no aumento do gasto energético e na redução do ganho de peso.

A capacidade de PRDM-16 e BMP-7 de ativar a diferenciação da gordura marrom tem feito com que sejam vistos atualmente como bons alvos moleculares para o desenvolvimento de medidas terapêuticas capazes de aumentar a massa de TAM. Nesse sentido, pesquisadores acreditam que substâncias que aumentem a expressão dessas proteínas poderiam ser uma alternativa no tratamento da obesidade.

O TAB abriga adipócitos com propriedades termogênicas chamados de beges/“brite”, células recrutadas do TAB sob o estímulo da termogênese que apresentam origem distinta das células adiposas marrons clássicas e podem ser estimuladas pelo frio, por hormônios e por algumas substâncias. O recrutamento também pode ser estimulado pelo exercício, e consequentemente o músculo esquelético secreta irisina, hormônio que promove a expressão da UCP1 nos adipócitos brancos. A irisina administrada de forma exógena induz o “escurecimento” do tecido adiposo subcutâneo e a termogênese, aumentando a formação do tecido adiposo bege/“brite”.

As células bege/“brite” apresentam várias características semelhantes aos adipócitos marrons “clássicos”, como numerosas gotículas de lipídios multiloculares,

grande quantidade de mitocôndrias e presença da expressão da proteína UCP1. Estudos em animais indicam que essas células têm papel importante no gasto energético e no controle do metabolismo corporal. Ao contrário das células do TAM, os adipócitos bege/“brite” não são originados do mesmo precursor, expressando apenas os genes da termogênese em resposta a uma ativação específica, enquanto o TAM expressa tais genes no estado basal. A exposição crônica ao frio, agonistas dos receptores beta-adrenérgicos ou PPAR- γ estimulam a transformação do “branco em bege”. O interessante é que essa transformação pode ser reversível, pois adipócitos bege que perdem a atividade da UCP1 revertem suas propriedades termogênicas e se convertem em células muito semelhantes aos adipócitos brancos, cinco semanas após exposição a temperaturas amenas. Por esse mesmo mecanismo descrito, camundongos alimentados cronicamente com dieta hiperlipídica têm um estímulo potente para diferenciação dos precursores dos adipócitos bege dentro de adipócitos brancos. Em seres humanos, a distribuição do tecido adiposo bege dentro do TAB ainda não é totalmente conhecida.

► Vias de sinalização que regulam o tecido adiposo marrom

Em adultos, o SNS representa o maior regulador do TAM, não apenas pela ativação da lipólise e produção de calor de forma aguda nos adipócitos marrons e nas células bege/“brite”, mas também pelo recrutamento de depósitos termogênicos.

O frio estimula os canais de receptores transientes de potencial (TRP) nos neurônios sensoriais periféricos a iniciarem a ativação central do SNS. As fibras do SNS inervam o TAM e liberam a NE, que atua no controle funcional e na proliferação celular dos adipócitos marrons maduros, interagindo com dois tipos de receptores, α e β , associados à ativação de diferentes vias de sinalização. A via mais estudada é a da estimulação β -adrenérgica na termogênese. Dos três subtipos de receptores beta-adrenérgicos o β_3 é o mais importante, ele se acopla às proteínas Gs promovendo a termogênese no TAM. Camundongos que não apresentam TAM ou apresentam ausência de receptores beta-adrenérgicos são obesos. Outro estudo em roedores alimentados com dieta com alto teor lipídico, que não apresentam β -receptores, desenvolveram obesidade grave.

O frio também induz a ativação de macrófagos no TAM e TAB, que produzem catecolaminas e aumentam o gasto energético.

A melanocortina é um hormônio sistêmico produzido pelo SNC. O receptor 4 de melanocortina (MCR4) é muito importante para ativação do TAM, pois suas vias estão envolvidas na regulação do SNS. A deleção do MCR4 em camundongos leva à anulação do efeito indutivo da UCP1 na termogênese. Sabemos, também, que disfunções na sinalização da melanocortina resultam em obesidade tanto em seres humanos como em camundongos.

O hormônio tireoidiano tri-iodotironina (T3) estimula a resposta aguda da termogênese e é fundamental para manutenção da cascata de sinalização de NE, que é essencial para ativação completa da termogênese. Ambos atuam de forma sinérgica, estimulando a lipólise e expressão de genes como o da UCP-1. O hipotireoidismo reduz o efeito adrenérgico do TAM, enquanto o hipertiroidismo aumenta sua atividade. O TAM expressa a enzima D2, que converte tiroxina (T4) em T3 e é controlada pela NE e pelo próprio T3 no tecido. Estudos em camundongos mostram que os que não apresentavam essa enzima tinham uma resposta inadequada ao frio. A D2 é induzida pelos ácidos biliares, cuja administração aumenta o gasto energético do TAM em murinos, evitando assim o desenvolvimento de obesidade e resistência à insulina.

As BMPs desempenham importante papel na adipogênese. As BMP-2 e BMP-7 mostraram uma capacidade de mobilizar as células-tronco pluripotentes para a linhagem adipocitária e recrutar adipócitos induzíveis ao escurecimento, “marronização” no TAB.

A irisina é uma miocina secretada pelo músculo esquelético, inicialmente identificada em ratos e seres humanos após o exercício. Ela aumenta o número de células suscetíveis à “marronização” e protege os camundongos submetidos a dieta para ganho de peso, fazendo em parte o papel benéfico do exercício. Porém, em seres humanos sua importância é controversa. Alguns estudos não demonstram sua elevação após o exercício. Outros estudos demonstram que o tremor aumenta os níveis de irisina em seres humanos expostos ao frio, estimulando a atividade termogênica dos adipócitos. Alguns trabalhos demonstram uma ligação entre irisina e fator de crescimento FGF-21, ambos relacionados a indução da “marronização”. O FGF-21 também aparece como regulador do TAM. Experimentos com administração de FGF-21 ou animais transgênicos com sua superexpressão evidenciaram aumento da massa do TAM e do gasto energético.

As prostaglandinas contribuem para ativação central do TAM e para indução à “marronização” das células suscetíveis no TAB.

A orexina é um hormônio produzido pelo hipotálamo lateral e está relacionado com as funções de sono, vigília e apetite. A deficiência de orexina se associa com transtornos no padrão do sono e obesidade em seres humanos e animais. Estudos em ratos sem orexina verificaram que, apesar da redução alimentar, os animais exibiam ganho de peso perante dieta hiperlipídica. Ao examinar o TAM interescapular desses animais, observou-se uma redução de triglicerídos intracelular que ocorre na pobre diferenciação desses adipócitos marrons. Esse grupo demonstrou que a orexina é fundamental na diferenciação dos adipócitos marrons.

Os segundos mensageiros são importantes para transmitirem os sinais hormonais dos receptores até o citosol dos adipócitos: o cAMP e cGMP. O cAMP é o mensageiro fundamental que ativa a PKA. A lipase hormônio sensível e a PER são importantes alvos da PKA, que medeia atividades catalíticas e ativa a lipólise, além de ativar a expressão da UCP1 por meio da via cAMP/PKA.

Os efeitos dos peptídios natriuréticos (NPs) e do óxido nítrico (NO) nos adipócitos marrons é mediado pelo cGMP, que, desse modo, tem importante papel no desenvolvimento do TAM e nas funções centrais de mediar o recrutamento de células bege.

Os miRNAs são uma classe de pequenos RNAs não codificantes, que regulam a expressão de genes em plantas e animais. Estudos iniciais revelam que os adipócitos brancos e marrons expressam diferentes tipos de miRNAs. Os dois tipos mais importantes e estudados são o miRNA 133 e o miRNA 155.

■ *Tecido adiposo marrom como órgão secretor de fatores autócrinos e parácrinos*

Evidências sugerem que o TAM libera alguns fatores que agem tanto nas próprias células marrons (ação autócrina) quanto nos outros tipos celulares (ação parácrina). Em resumo, esses fatores secretados pelo TAM (Tabela 16.4) são derivados dos estudos realizados em ratos e camundongos. Alguns desses fatores são secretados pelos adipócitos marrons sob condições de recrutamento do TAM ou em resposta à ativação termogênica. Eles incluem VEGF-A, que favorece a angiogênese em condições de

ativação/vascularização simpática, o fator de crescimento similar à insulina tipo 1 (IGF-1) e o FGF-2, que podem aumentar a densidade dos precursores celulares dos adipócitos marrons. Evidências indiretas também apontam a importância da geração das prostaglandinas locais no desenvolvimento dos adipócitos bege/“brite” nos depósitos de TAB.

Em geral, se comparada ao TAB, a expressão de genes de citocinas inflamatórias é baixa no TAM, possivelmente pelo menor fenótipo inflamatório para infiltração local de células imunes. Entretanto, a interleucina-1 α (IL-1 α) e a IL-6 são expressas e liberadas pelos adipócitos marrons em resposta ao estímulo termogênico. A IL-6, considerada como pró-inflamatória, pode atuar como uma miocina (produzida pelo músculo esquelético) com propriedades e ações metabólicas para agir a distância do local onde foi liberada. Outro hormônio liberado pelo TAM, proteína 8 da morfogenética óssea (BMP8b), foi recentemente identificada e apresentou capacidade única de sensibilizar o adipócito marrom à ação da NE.

Tabela 16.4 Fatores bioativos secretados pelo TAM preferencialmente expressos em adipócitos marrons *versus* brancos e/ou ativados no TAM sob estímulo termogênico.

Fator	Principal função
Tri-iodotironina	A/P
Prostaglandinas	A
Angiotensinogênio	A/P
IL-1 α	P/A
IGF-1	A
IL-6	A/P/E
VEGF-A	P
FGF-2	A
Óxido nítrico	A/P
FGF-21	A/E
RBP-4	A/P/E (?)
BMP8b	A/P/E (?)

Modificada de Villarroya et al.

TAM: tecido adiposo marrom; IL-1 α : interleucina- 1 α ; IGF-1: fator de crescimento similar à insulina; IL-6 interleucina-6; VEGF-A: fator A de crescimento do endotelial vascular; FGF-2: fator de crescimento do fibroblasto tipo 2; FGF-21: fator de crescimento do fibroblasto 21; RBP-4: proteína ligante do retinol-4; BMP8b: proteína-8 da morfogenética óssea; PGDS: prostaglandina D sintetase tipo lipocalina. A: autócrino; P: parácrino; E: endócrino.

A prostaglandina D sintetase tipo lipocalina (PGDS) é secretada ao meio extracelular e pode agir como carreadora de moléculas lipolíticas como os hormônios tireoidianos e o ácido retinoico, ambos fatores hormonais relevantes na atividade do TAM.

○ Tri-iodotironina, produto clássico do tecido adiposo marrom

Até agora, o único papel endócrino do TAM era sua capacidade de liberar T3. A enzima 5' tiroxina deiodinase tipo 2, presente especialmente no TAM, converte T4 em T3, que ativa de forma intensa a atividade termogênica do TAM. A geração local de T3 contribui para a geração de vias intracelulares de ativação termogênica dos adipócitos marrons. Levando em consideração o papel dos hormônios tireoidianos na promoção do processo catabólico do gasto energético, seria lógico pensar que o TAM envia sinais periféricos que contribuiriam para o gasto energético e a termogênese.

○ Proteína ligante do retinol-4

A proteína ligante do retinol-4 (RBP-4) é uma proteína circulante que transporta o retinol. Em 1994, RBP-4 foi declarada uma adipocina do TAB que transmite sinais para o fígado e outros tecidos. Desde então há muitas controvérsias em relação ao seu papel na indução da resistência à insulina. Um estudo recente demonstrou que a ativação termogênica do TAM está fortemente associada à indução da expressão da RBP-4, quando ativada pela NE. A ação do TAM na liberação de RBP-4 e no metabolismo sistêmico ainda não é bem conhecida. A ativação do TAM se associa a aumento sistêmico da sensibilidade à insulina, porém tal função está relacionada com o transporte do retinol feito pela RBP-4, e o frio induz a hidrólise de ésteres de retinol sob condições de aumento da lipólise do TAM com ativação da termogênese.

○ Fator de crescimento do fibroblasto 21

O fator de crescimento do fibroblasto 21 (FGF-21) é um dos membros da família dos fatores de crescimento do fibroblasto, que promove a oxidação da glicose em vários órgãos, como fígado, TAB, pâncreas e possivelmente SNC, e parece ser protetor contra obesidade e DM2 em roedores. Em condições basais, o fígado parece ser o principal local para produção de FGF-21. Entretanto, a ativação termogênica induz a expressão gênica do FGF-21 no TAM e desencadeia o gatilho para sua liberação pelo adipócito marrom. O papel autócrino do FGF-21 no TAM não pode ser excluído, porém já foi demonstrado *in vivo* que a ativação da produção de FGF-21 pelo TAM ocorre após sua ativação termogênica. Recentes estudos demonstraram que transplante de TAM pode melhorar o quadro metabólico e aumentar os níveis de FGF-21. Assim como RBP-4, o FGF-21 também é expresso pelo TAB, mas não há nenhuma indução associada à termogênese. Propõe-se que a FGF-21 desempenhe um papel principalmente autócrino no TAB, ela parece ser capaz de cruzar a barreira hematencefálica, agindo no cérebro aumentando a sensibilidade hepática à insulina e aumentando a taxa metabólica em ratos obesos induzidos por dieta.

O FGF-21 parece estar expresso e ser secretado pelos adipócitos bege/“brite” em seres humanos.

► Abordagens terapêuticas | Terapias centradas no tecido adiposo marrom

Os tratamentos para obesidade têm como foco a redução da energia consumida por meio de dietas hipocalóricas e a elevação do gasto energético com exercícios. Necessita-se urgentemente de terapias farmacológicas seguras e efetivas para obesidade; poucas terapias conhecidas agem no TAB, e nenhuma no TAM.

■ Terapias centralizadas no tecido adiposo marrom

A farmacoterapia atual age na diminuição da entrada de energia ou no aumento do gasto energético. Devido à sua grande capacidade de dissipar energia, o TAM é um alvo promissor para aumentar o gasto energético. Existem alvos terapêuticos que regulam o TAM. Entretanto, substâncias candidatas não estão disponíveis, uma vez que os seus

efeitos no TAM humano são limitados.

Há basicamente duas estratégias envolvendo o TAM na perda de peso: sua ativação ou aumento da sua massa (recrutamento).

○ Ativação do tecido adiposo marrom

Ativação do TAM em camundongos mostrou ter efeitos metabólicos favoráveis sobre dislipidemia, obesidade e diabetes. A exposição ao frio é o maior ativador do TAM tanto em animais quanto em seres humanos. A exposição repetitiva ao frio por pelo menos 2 h, a 17°C, por 6 semanas aumenta a atividade do TAM em seres humanos e causa significativa redução do IMC. Entretanto, a exposição ao frio induz sensação de desconforto e efeitos indesejáveis, como alterações do perfil lipídico e o desenvolvimento precoce de placas ateroscleróticas. Esses efeitos colaterais são problemáticos em pacientes com comorbidades relacionadas com a obesidade e podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares. O decréscimo da temperatura do ambiente está associado a aumento da incidência de mortalidade por distúrbios cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

Outra alternativa para induzir a ativação do TAM pelo frio seria estimular vias de sinalização endógenas. Ratos, cães e camundongos obesos apresentaram uma resposta antiobesidade quando tratados com agonistas β_3 -adrenérgicos. Os β_3 -adrenorreceptores induzem lipólise e aumentam os marcadores dos adipócitos marrons em adipócitos subcutâneos e viscerais de seres humanos. Porém, a utilização dos β_3 -agonistas em seres humanos não obteve sucesso, pois o TAB e adipócitos marrons induzíveis expressam β_3 -adrenorreceptores somente em baixos níveis.

A estimulação de outros adrenorreceptores que não o β_3 pode ser nova alternativa para perda de peso. Entretanto, o estímulo não específico dos β -adrenorreceptores pode causar sérios efeitos colaterais, principalmente no sistema cardiovascular, como arritmias e HA. Estudo que utilizou o PET scan em seres humanos revelou que a administração de agonista beta-adrenérgico não específico isoproterenol em concentrações que induzem a termogênese sem efeitos adversos não resultou em ativação significativa do TAM em nove de 10 indivíduos, possivelmente pela baixa concentração da substância utilizada. Portanto, estratégias farmacológicas são necessárias para ativação do TAM e aumentar o gasto energético em obesos,

independentes dos β -adrenorreceptores.

Os NPs são potenciais candidatos para ativação alternativa do TAM em seres humanos. Em camundongos, a administração ou a superexpressão transgênica do peptídio natriurético cerebral (BNP) aumenta a expressão do UCP1, PGC-1 α marcadores mitocondriais no TAB e no TAM. Os NPs podem ativar a lipólise dos adipócitos marrons em seres humanos *in vivo* e *in vitro*, mas o mesmo não ocorre em roedores. A ação do NP está sendo testada em seres humanos, por causar, além de lipólise, o aumento do consumo de oxigênio. Ainda não sabemos se a terapia com NPs realmente ativa o TAM em seres humanos, causando diminuição da obesidade e também desconhecemos seus efeitos colaterais.

A ativação direta, indireta ou central dos adipócitos marrons por substâncias pode causar ativação do TAM. Tem sido utilizado o agonista do MCR4 em modelos humanos e primatas; em macacos, esse tratamento reduziu o peso corporal, mas em seres humanos causou efeitos colaterais como aumento dos batimentos cardíacos e da pressão arterial.

○ Aumento da massa do tecido adiposo marrom

A ativação farmacológica do TAM só pode funcionar se quantidades suficientes desse tecido estiverem presentes. Sabe-se que somente 0,05% do IMC é de TAM. O estímulo beta-adrenérgico causa a proliferação de pré-adipócitos marrons. Porém, como relatado anteriormente, o seu uso crônico pode causar efeitos cardiovasculares importantes.

O frio estimula os canais de TRP em neurônios sensoriais periféricos, iniciando a ação do SNS, cujas fibras inervam o TAM e liberam NE. A estimulação dos TRP por substâncias como capsinoides pode aumentar o recrutamento do TAM. Resultados promissores estão sendo obtidos após um tratamento prolongado, de seis a 12 semanas, que reduz a gordura corporal e aumenta o gasto calórico.

Bons resultados também têm sido obtidos com estudos animais *in vitro* que usam o cGMP, que apresenta potencial de aumentar células indutíveis à “marronização”. A utilização de sildenafile, um inibidor da cGMP, induz à “marronização” precoce, após sete dias de utilização em camundongos. A administração crônica da sildenafile em camundongos expostos a dieta hipercalórica diminui o ganho de peso, reduz a massa

gorda e aumenta o gasto energético. Os inibidores da difosfoesterase-5, nesse caso a sildenafile, são bem tolerados e amplamente utilizados para disfunção erétil e hipertensão pulmonar. Essa classe de medicamentos é um potente agente antiobesidade que aumenta os tecidos indutíveis para marronização, porém mais estudos são necessários para esclarecer a dose e o tempo necessário para sua utilização e os seus efeitos colaterais.

O estímulo do sinal da cGMP pode ser obtido com o precursor do ácido nítrico, a L-arginina (L-arg). Em ratos a suplementação dietética com L-arg reduziu o ganho de peso em modelo de obesidade animal induzida por dieta. A ingestão de L-arg tem efeito antiobesidade em seres humanos, sua administração por 21 dias em estudos clínicos demonstrou significativa redução do peso corporal superior àquela obtida com dieta hipocalórica e exercícios.

A utilização de hormônios endógenos como FGF e BMP para recrutamento do TAM parecem ser promissoras. A incubação de BMP-4 e BMP-7 aumenta expressão em marrom ou de marcadores de termogênese em adipócitos isolados em seres humanos. O BMP-7 recombinante já é utilizado para tratamento de doenças ósseas em seres humanos e pode ser utilizado futuramente para atrair adipócitos marrons.

Pacientes com DM2 tratados com um análogo do FGF-21 por 28 dias apresentaram menor perfil aterogênico e redução dos níveis de insulina em jejum. Entretanto, como efeito adverso os pacientes apresentaram reações alérgicas globais e anticorpos contra o análogo do FGF-21. O seu tratamento mais prolongado permitiu a redução do peso por induzir células adiposas à “marronização”.

O FGF-19 é outro hormônio endógeno que poderia ser usado para recrutamento do TAM; em seres humanos contribui para a remissão do DM2 após cirurgia da derivação gástrica em Y-de-Roux.

○ Transplante de tecido adiposo marrom

Transplante experimental de TAM demonstrou melhora da tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina, possivelmente por influenciar as funções hepática e cardíaca. Propõe-se que esses efeitos sejam decorrentes da liberação de algumas substâncias pelo TAM, como fator de crescimento similar à insulina tipo 1 (IGF-1), IL-6 e IGF-21.

Estudos em animais demonstraram que o transplante subcutâneo de TAM normaliza

os níveis de glicose e reverte os sintomas do diabetes em modelos de roedores com diabetes tipo 1 (DM1). Sugere-se nesse trabalho que o TAM secrete IGF-1, que age mimetizando a insulina e melhorando o diabetes.

Stanford *et al.* também verificaram que o transplante de TAM em camundongo melhorava a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina, além de diminuir a massa gorda e reverter os efeitos da dieta rica em gorduras. Esse estudo também verificou o aumento dos níveis plasmáticos de FGF-21, que pode ser um mediador dos efeitos sistêmicos benéficos no TAM. A IL-6 derivada do TAM também parece ter efeitos na melhora metabólica em camundongos, alguns trabalhos sugerem que a IL-6 possa induzir efeitos favoráveis sobre o FGF-21.

○ Efeitos da cirurgia bariátrica

Vijgen *et al.* avaliaram dez pacientes com obesidade grau 3, antes e um ano após a realização da cirurgia da derivação gástrica em Y-de-Roux laparoscópica. Foi avaliada a atividade do TAM por meio da estimulação ao frio e de *PET scan*. Antes da cirurgia, apenas dois pacientes apresentavam ativação do TAM; um ano após a cirurgia, o número subiu para cinco, o que demonstra que a perda de peso causada pela cirurgia pode aumentar a atividade do TAM. Sabemos também que o GLP-1, por mecanismos de ação central, ativa a termogênese do TAM por ativação simpática e pode estar envolvido em tal mecanismo de ação. Experimentos com banda gástrica em roedores também verificaram a ativação termogênica do TAM.

Considerações finais

Vivenciamos atualmente a epidemia do maior fator de risco para o desenvolvimento de doenças como DM2, dislipidemia, DCV, esteatose hepática e alguns tipos de câncer: a obesidade. Essas doenças acontecem como resultado da RI induzida pela obesidade e também porque o tecido adiposo não é apenas um órgão armazenador de energia, mas também o maior órgão endócrino do organismo, secretando hormônios, citocinas e proteínas capazes de influenciar a homeostasia de células e tecidos em todo o organismo e participar da fisiopatologia de uma série de doenças. Muitas perguntas permanecem quanto à regulação do desenvolvimento do adipócito, quanto aos mecanismos moleculares de secreção, ação e fisiologia das citocinas e suas relações

com tecidos-alvo. Sabemos que uma série de novos produtos ainda será descoberta e provavelmente mudará a nossa compreensão da biologia do tecido adiposo. Sabemos ainda que a identificação de fatores de transcrição capazes de modificar o destino do adipócito, transformando o tecido adiposo em um órgão mais eficaz no gasto energético, trará novas opções de tratamento da obesidade.

Bibliografia recomendada

- Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes*. 1996; 45:1684-93.
- Almind K, Manieri M, Sivitz WI, Cinti S, Kahn CR. Ectopic brown adipose tissue in muscle provides a mechanism for differences in risk of metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104:2366-71.
- Arner P, Kriegholm E, Engfeldt P, Bolinger J. Adrenergic regulation of lipolysis in situ at rest and during exercise. *J Clin Invest*. 1990; 85:893-8.
- Arshwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J*. 1985; 290:1692-4.
- Baratta M. Leptin – from a signal of adiposity to a hormone mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit*. 2002; 8:RA282-92.
- Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:463-78.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Sherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001; 7:947-53.
- Bianco AC, Maia AL, Silva WS, Christoffolete MA. Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure. *Bioscience Reports*. 2005; 25:191-208.
- Birgel M, Gottschling-Zeller H, Rohrig K, Hauner H. Role of cytokines in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in newly differentiated subcutaneous human adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:1682-7.
- Björntorp P. “Portal” adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arterioscl*. 1990; 10:493-6.
- Brun RP, Kim JB, Hu E, Altinok S, Spiguelman BM. Adipocyte differentiation: transcriptional regulatory cascade. *Curr Opin Cell Biol*. 1996; 8:826-32.

- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico *et al.* Preservation of pancreatic beta cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002; 51:2796-803.
- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Review*. 2004; 84:277-359.
- Carey V, Walters E, Colditz G, Solomon C *et al.* Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1997; 45:614-9.
- Chechi K, Nedergaard J, Richard D. Brown adipose tissue as an antiobesity tissue in humans. *Obes Rev*. 2014 Feb;15(2):92-106.
- Choy LN, Rosen BS, Spigelman BM. Adipsin an endogenous pathway for complement from adipose cells. *J Biol Chem*. 1992; 267:12736-41.
- Cianflone K, Maslowska M, Sniederman AD. Acylation stimulating protein (ASP), a adipocyte autocrine: new directions. *Semin Cell Dev Biol*. 1999; 10:31-41.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou *et al.* A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998; 392:398-401.
- Clevers H. Wnt/betacatenin signaling in development and disease. *Cell*. 2006 127(3):469-80.
- Cnop M. Fatty acids and glucolipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Biochem Soc Trans*. 2008; 36:348-52.
- Coleman RA, Lewin TM, Muoio D. Physiological and nutritional regulation of enzyme of triacylglycerol synthesis. *Ann Rev Nutr*. 2000; 20:77-103.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB *et al.* Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009 360:1509-17.
- da Silva C de C, Zambon MP, Vasques AC, Rodrigues AM, Camilo DF, Antonio MÂ Cassani RS, Geloneze B. Neck circumference as a new anthropometric indicator for prediction of insulin resistance and components of metabolic syndrome in adolescents: Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Rev Paul Pediatr*. 2014 Jun;32(2):221-9.
- Darlington GJ, Ross SE, MacDougald OA. The role of C/EBP genes in adipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 1998; 273:30057-60.
- Després JP, Nadeau A, Tremblay A, Ferland *et al.* Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes*. 1989; 38:304-9.
- Diaz MB, Herzig S, Vegiopoulos A. Thermogenic adipocytes: from cells to physiology

- and medicine. *Metabolism*. 2014 Oct;63(10):1238-49.
- Enerback S, Jacobsson A, Simpson EM, Guerra C, Yamashita H, Harper ME *et al.* Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature*. 1997; 387:90-94.
- Farmer SR. Molecular determinants of brown adipocyte formation and function. *Genes Dev*. 2008; 22:1269-75.
- Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM *et al.* Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999; 34:879-84.
- Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trussell R *et al.* Partial leptin deficiency in human adiposity. *Nature*. 2001; 414:34-5.
- Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 ablation induce obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab*. 2009; 9:203-9.
- Ferraroni N, Geloneze B, Mansour E, Perroud AP, Muscelli E, Tambascia MA *et al.* Severe hypoleptinemia associated with insulin resistance in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Endocrinol*. 2005.
- Ferreira I, Snijder MB, Twisk JWR, van Mechelen W, Kemper HCG, Seidell JC *et al.* Central fat *versus* peripheral fat and lean mass: apposite (adverse *versus* favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and health longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2632-9.
- Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes*. 2003; 27:875-8.
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 22:763-70.
- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S *et al.* Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98:2005-10.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307:426-30.
- Funahashi H, Yada T, Suzuki R, Shioda S. Distribution, function, and properties of leptin receptors in the brain. *Int Rev Cytol*. 2003; 224:1-27.
- Gabriely I, Barzilai N. Surgical removal of visceral adipose tissue: effects on insulin action. *Curr Diab Rep*. 2003; 3:201-6.
- Geloneze B, Pereira J, Pareja JC, Souza A, Tambascia MA, Muscelli E. Circulating concentrations of adiponectin increase in parallel with enhancement of insulin sensitivity during weight loss in humans. *Diabetes*. 2002; 52(Suppl 1):A393.

- Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA, Pereira SG. Serum leptin levels after bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Obes Surg.* 2001; 11:693-8.
- Geloneze SR, Tambascia MA, Pareja JC, Chaim E, Silveira HV, Geloneze B. Non esterified fatty acids (NEFA) production *in vivo* by visceral adipose tissue. *Diabetologia.* 47(Suppl 1):A54.
- Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS *et al.* Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev* 2008; 29:898-938.
- Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 2007; 131:242-56.
- Hainault I, Nebout G, Turban S, Arduouin B, Ferre P, QuignardBoulange A. Adipose tissue-specific increase in angiotensinogen expression in the obese (fa/fa) Zucker rat. *Am J Physiol.* 2002; 282:E59-66.
- Harman-Boehm I, Blüher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovadia S, Avinoach *et al.* Macrophage infiltration into omenta *versus* subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2240-7.
- Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda *et al.* A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002; 420:333-6.
- Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8:923-34.
- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996; 271:665-8.
- Hotamisligil GS. Inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity and diabetes. *Int J Obes (Lond).* 2008; 7:S52-4.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259:87-91.
- Kajimura S, Saito M. A new era in brown adipose tissue biology: molecular control of brown fat development and energy homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:225-49.
- Kajimura S, Seale P, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown fat development. *Cell Metab.* 2010; 11:257-62.
- Katz JR, Mohamed-Ali V, Wood PJ, Yudkin JS, Coppock SW. An *in vivo* study of the cortisol-cortisone shuttle in subcutaneous abdominal adipose tissue. *Clin Endocrinol.* 1999; 50:63-8.

- Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr.* 2000; 130: 3110S-5S.
- Koutnikova H, Auwerx J. Regulation of adipocyte differentiation. *Ann Med.* 2001; 33(8):556-61.
- Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CDA et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care.* 2003; 26:1745-51.
- Lanthier N, Leclercq IA. Adipose tissues as endocrine target organ. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Aug;28(4):545-58.
- Lee P, Swarbrick MM, Ho KK. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr Rev.* 2013 Jun;34(3):413-38.
- Lefterova MI, Lazar MA. New developments in adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2009; 20:107-14.
- Leite CC, Wajchenberg BL, Radominski R, Matsuda D, Cerri GG, Halpern A. Intra-abdominal thickness by ultrasonography to predict risk factors for cardiovascular disease and its correlation with anthropometric measurements. *Metabolism.* 2002;51:1034-40.
- Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, Schaffer PJ, Wende AR, Boudina S et al. PGC-1 alpha deficiency causes multisystem energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS Biology.* 2005; 3: e101.
- Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, Geloneze SR, Kahn SE, Astiarraga BD, Chaim E, Geloneze B. Acute effect of Roux-en-y gastric bypass on whole-body insulin sensitivity: a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Aug;95(8):3871-5.
- Lin, J, Handschin, C, Spiegelman, BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metabolism.* 2005; 1: 361-70.
- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002; 360:57-8.
- Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature.* 2000; 404:652-60.
- McTerman PG, Fischer FM, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistance to central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet.* 2002; 359:46-7.
- Misra A, Garg A, Abate N, Peshock RM, Stray-Gundersen J. Relationship of anterior and posterior subcutaneous fat to insulin sensitivity in nondiabetic men. *Obes Res.* 1997; 5:93-9.
- Miyasaki Y, Pipek R, Mandarino, DeFronzo RA. Tumor necrosis factor alfa and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Int J Obes.* 2003; 27:88-94.

- Nedergaard J, Cannon B. The changed metabolic world with human brown adipose tissue: therapeutic visions. *Cell Metabolism*. 2010; 11:268-72.
- Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest*. 2006; 116:33-5.
- Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen *et al*. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004; 306:457-61.
- Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO *et al*. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science*. 2006; 313:1137-40.
- Pardo IM, Geloneze B, Tambascia MA, Barros-Filho AA. Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and birth weight. *Obes Res*. 2004; 12:521-4.
- Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu *et al*. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002; 109:1345-50.
- Pfeifer A, Hoffmann LS. Brown, beige, and white: the new color code of fat and its pharmacological implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015 Jan 6;55:207-27.
- Phillips AS, Ciaraldi TP, Kong AP *et al*. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes*. 2003; 52:667-74.
- Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998; 41:1241-8.
- Pi-Sunyer F. Weight and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63(Suppl 3):426S-9S.
- Poulain-Godefroy O, Le Bacquer O, Plancq P, Lecoeur C, Pattou F, Frühbeck *et al*. Inflammatory role of toll-like receptors in human and murine adipose tissue. *Mediators Inflamm*. 2010; 8234-86.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. CRP reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes. *JAMA*. 2001; 286:327-34.
- Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 α): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev*. 2003; 24(1):78-90.
- Rahmouni K, Mark AL, Haynes WG, Sigmund CD. Adipose depot-specific modulation of angiotensinogen gene expression in diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:E891-5.
- Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res*. 2003; 1:1488-94.
- Roberts AW, Thomas A, Rees A, Evans M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists in atherosclerosis: current evidence and future directions. *Curr Opin*

- Lipidol. 2003; 14:567-73.
- Ross R, Lerger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol*. 1992; 72:787-95.
- Rupnick MA, Folkman MJ. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99:10730-5.
- Saad MJ. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Braz J Med Biol Res*. 1994; 27:941-57.
- Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang *et al*. PRDM16 controls the brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*. 2008; 454:961-7.
- Seale P, Kajimura S, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function: of mice and men. *Genes Dev*. 2009; 23:788-97.
- Shi Y, Burn P. Lipid metabolic enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity. *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3:695-710.
- Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27:S49-52.
- Silva, JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiological Reviews*. 2006; 86:435-64.
- Sindelar DK, Havel PJ, Seeley RJ, Wilkinson CW, Woods SC, Schwartz MW. Low plasma leptin levels contribute to diabetic hyperphagia in rats. *Diabetes*. 1999; 48:1275-80.
- Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L, Argyropoulos G. A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes*. 2003; 52:1611-8.
- Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, Geloneze B. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jun;78(6):874-81.
- Thomas EL, Saeed N, Hajnal JV, Brynes A, Goldstone AP, Frost *et al*. Magnetic resonance imaging of total body fat. *J Appl Physiol*. 1998; 85:1778-85.
- Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korsheninnikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53:2169-76.
- Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*. 1994; 79:1147-56.

- Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma
Annu Rev Biochem. 2008; 77:289-312.
- Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. Int .
Obes. 1999; 23:22-8.
- Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia and the endocrine and signalling role of white
adipose tissue. Arch Physiol Biochem. 2008; 114:267-76.
- Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM *et al*. New
role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure.
Nature. 2008; 454:1000-4.
- Tsukumo DM, Carvalho-Filho MA, Carvalheira JB, Prada PO, Hirabara SM, Schenl
AA, Araújo EP, Vassallo J, Curi R, Velloso LA, Saad MJ. Loss-of-function mutatio
in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. Diabetes.
2007 Aug;56(8):1986-98.
- Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic
lipids in the metabolic syndrome. Endocrinology. 2003; 144:5159-65.
- Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. La
Presse Médicale. 1947; 30:339-40.
- van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM
Kemerink GJ, Bouvy ND *et al*. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. N
Engl J Med. 2009; 360:1500-8.
- Van Snick J. Interleukin 6: an over-view. Ann Rev Immunol. 1990; 8:253-78.
- Velloso LA, Folli F, Sun XJ, White MF, Saad MJ, Kahn CR. Crosstalk between t
insulin and angiotensin signaling systems. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93:12490
5.
- Vernochet C, Peres SB, Farmer SR. Mechanisms of obesity and related pathologies
transcriptional control of adipose tissue development. FEBS J. 2009; 276:5729-37.
- Vijgen GH, Bouvy ND, Teule GJ, Brans B *et al*. Increase in brown adipose tissue
activity after weight loss in morbidly obese subjects. J Clin endocrinol metab. 2012
Jul;97(7):E1229-33. DOI: 10.1210/jc.2012-1289 Apr 24. Pubmed PMID: 22535970.
- Villarroya J, Cereijo R, Villarroya F. An endocrine role for brown adipose tissue?. Am
J Physiol Endocrinol Metab. 2013 Sep 1;305(5): E567-72.
- Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T *et al*. Functional
brown adipose tissue in healthy adults. N Engl J Med. 2009; 360:1518-25.
- Virtanen KA, van Marken Lichtenbelt WD, Nuutila P. Brown adipose tissue functions i
humans. Biochim Biophys Acta. 2013 May; 1831(5):1004-8.
- Vozorova B, Stepan N, Lindsay RS *et al*. Low plasma adiponectin concentrations do not
predict weight gain in humans. Diabetes. 2002; 51:2964-7.

- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endoc Rev.* 2000; 21:697-738.
- Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22:1266-72.
- Webber J. Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62:539-43.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112:1796-808.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE *et al.* Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1930-5.
- Yamauchi T *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; 7:941-6.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002; 8:1288-95.
- Yang WS *et al.* Synthetic peroxisome proliferators-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2002; 25:376-80.
- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao C *et al.* Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:3815-9.
- Yu JG, Javorschi S, Henever AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M *et al.* The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes.* 2002; 51:2968-74.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372:425-32.

Atividade do Sistema Nervoso Simpático na Obesidade

Gustavo Duarte Pimentel e José Barreto Campello Carvalheira

Introdução

O sistema nervoso simpático (SNS) influencia inúmeras funções fisiológicas – desde a temperatura corporal até a pressão arterial (PA) – por meio da liberação de norepinefrina, que age nos receptores α e β -adrenérgicos. Quando os pesquisadores iniciaram os estudos sobre os efeitos da dieta na termogênese, na década de 1960, tentaram implicar o SNS neste processo. Entretanto, apenas com a observação de Landsberg, em 1984, a qual demonstrou o aumento da atividade simpática durante a ingestão alimentar e a diminuição no jejum prolongado, o SNS foi finalmente considerado o sistema eferente que conecta a dieta ao gasto energético. Dessa maneira, a redução da atividade simpática direcionada à termogênese aparece como um dos fatores de risco para o desenvolvimento da obesidade. Porém, numerosos estudos destacaram o papel da hiperatividade simpática como crucial para o desenvolvimento da hipertensão arterial (HA) relacionada com a obesidade.

Neste capítulo, serão abordados os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos neste controle seletivo da atividade simpática na obesidade, isto é, diminuído na termogênese e aumentado na hipertensão relacionada com a obesidade.

Atividade simpática e termogênese

► Balanço energético

Os principais fatores envolvidos no balanço energético são a ingestão calórica e o

gasto energético. O primeiro refere-se a todo alimento ingerido que posteriormente será metabolizado pelo organismo. Já o gasto energético é a somatória do gasto metabólico basal, do efeito da termogênese induzida por dieta ou por exposição ao frio (termogênese adaptativa) e da atividade física.

Em condições fisiológicas, este balanço é mantido pelo equilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético. No entanto, quando há desequilíbrio entre estas variáveis por longo período de tempo, o balanço energético pode ser positivo (ingestão calórica maior do que o gasto energético), favorecendo o estabelecimento da obesidade, ou negativo (ingestão calórica menor que o gasto energético), induzindo a redução dos estoques energéticos periféricos e, consequentemente, do peso corporal.

A proporção com que a ingestão alimentar e o gasto energético contribuem para a homeostasia do peso corporal varia entre os indivíduos, por ser grandemente influenciada por componentes genéticos. De acordo com as concepções atuais sobre a homeostasia do peso corporal, os indivíduos nascem com sua composição corporal geneticamente determinada. Assim, a relação entre consumo e gasto energético é modulada com o objetivo de manter e estabilizar os estoques energéticos do indivíduo no patamar determinado pelo *set point*. Sempre que esta estabilidade é afetada, uma série de mecanismos fisiológicos atua sobre o balanço energético, visando restabelecer a homeostasia das reservas energéticas.

Em 1990, Bouchard *et al.* desenvolveram um estudo, cujo objetivo principal era avaliar a influência genética no controle do peso corporal. Neste estudo, 12 pares de gêmeos monozigóticos foram submetidos à dieta hipercalórica, durante um período aproximado de 3 meses. Durante este tempo, alterações significativas na composição e na distribuição da gordura corporal destes indivíduos foram observadas. O aumento do peso corporal entre os pares de gêmeos variou de 4,3 kg a 13,3 kg. No entanto, entre os irmãos monozigóticos não houve variações significativas no aumento do peso corporal, na distribuição do tecido adiposo e na massa adiposa. Diante disso, a explicação mais provável para a resistência ao aumento do peso corporal e para a diferença na distribuição da massa adiposa, observadas entre os pares de gêmeos, seria a atuação significativa dos fatores genéticos na determinação do peso e da composição corporal. Estes fatores genéticos são os responsáveis pela determinação do *set point* e, consequentemente, pela modulação da termogênese induzida por dieta e da ingestão

alimentar.

► Sistema nervoso central | O principal órgão responsável pelo balanço energético do corpo

Atualmente, o hipotálamo é reconhecido como a principal estrutura anatômica do sistema nervoso central (SNC), envolvida no controle da ingestão alimentar e no gasto energético. Os núcleos hipotalâmicos arqueado e paraventricular têm a função de integrar as informações periféricas acerca dos estoques energéticos à modulação da ingestão alimentar.

Estudos realizados entre a década de 1930 a 1950 demonstraram que lesões no núcleo hipotalâmico ventromedial de primatas e roedores induziam hiperfagia e obesidade; enquanto estímulos no núcleo hipotalâmico lateral induziriam anorexia. De modo complementar, um estudo subsequente ressaltou a importância do tecido adiposo e do hipotálamo no controle do peso corporal.

Neste estudo, 2 grupos de ratos (para exemplificar os animais de cada grupo usaremos a terminologia rato 1 e rato 2) foram submetidos à cirurgia de parabiose (conexão entre os sistemas circulatórios destes animais). Além disso, o rato 1 teve o hipotálamo ventromedial lesionado, o que desencadeou um aumento na adiposidade deste animal. No entanto, após parabiose com o rato 1 (obeso), o animal 2, cujo hipotálamo se manteve intacto, reduziu significativamente seu consumo alimentar. Diante disso, os autores concluíram que o rato 1 era portador de um “fator de saciedade” circulante, responsável pela redução da ingestão alimentar observada no rato 2. Este fator encontrava-se inoperante no rato 1, devido à lesão no núcleo do hipotálamo ventromedial.

Buscando melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na modulação central da ingestão alimentar, surgiu, na década de 1950, a hipótese lipostática, segundo a qual a quantidade de gordura corporal teria correlação negativa com a ingestão alimentar.

A despeito destas evidências, durante algum tempo, o tecido adiposo continuou sendo compreendido como um simples “depósito” de armazenamento da gordura corporal. O seu reconhecimento como órgão endócrino dotado de atividade metabólica ocorreu somente na década de 1990, após a identificação de uma série de moléculas sinalizadoras – as adiponectinas – sintetizadas nas células adiposas, incluindo a leptina.

O SNS é considerado a via eferente por meio da qual o cérebro controla a termogênese adaptativa. As evidências que corroboram isto são:

- A exposição ao frio e às dietas aumentam a atividade simpática
- A administração exógena de norepinefrina e epinefrina estimula o gasto energético
- O tecido adiposo marrom (TAM) tem rica inervação simpática
- A atividade termogênica simpática do TAM é completamente dependente de estímulo simpático
- Ações hormonais no eixo hipotálamo-TAM.

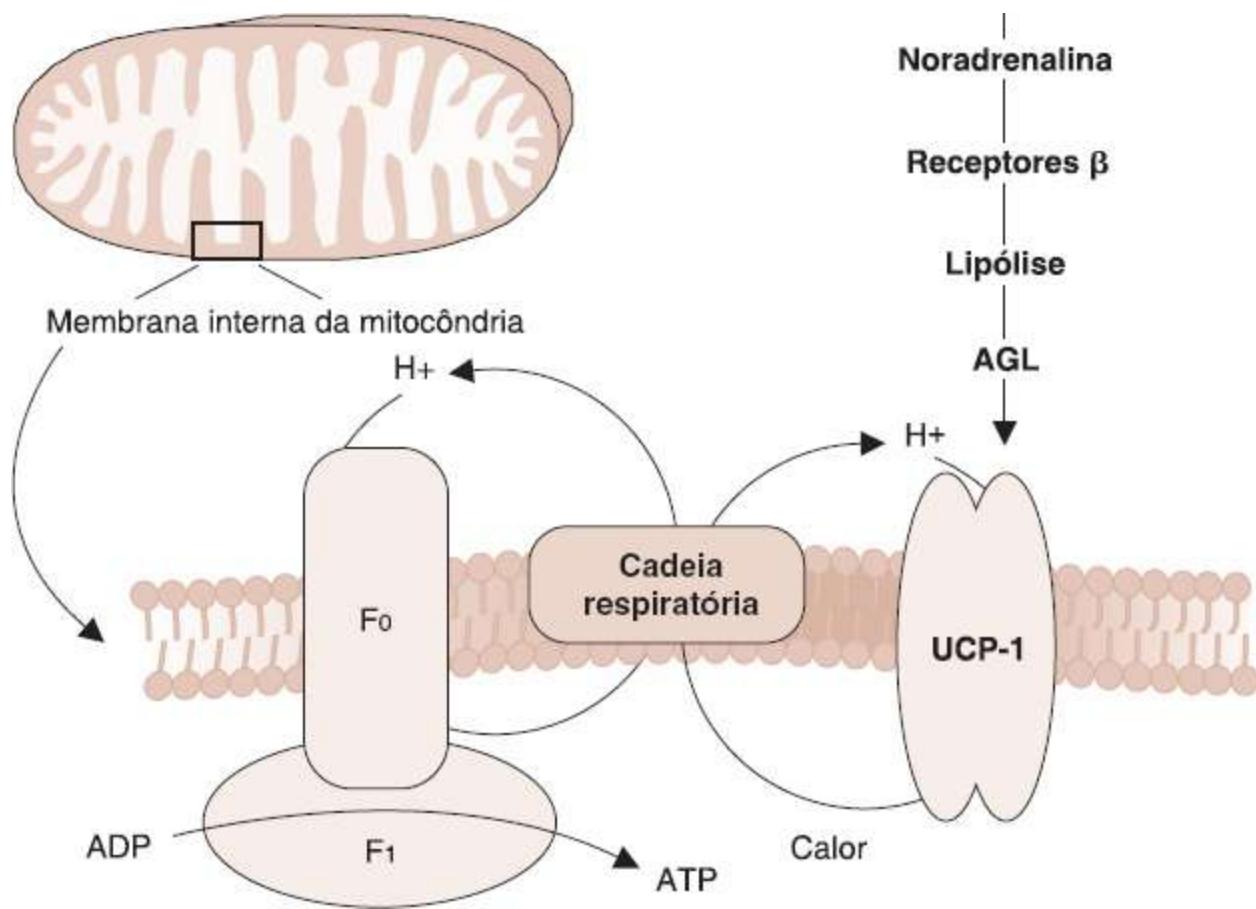


Figura 17.1 Ativação da termogênese pelo sistema nervoso simpático. O aumento da atividade dos receptores β -adrenérgicos ativa a lipólise, que aumenta a concentração de ácidos graxos livres, os quais, por sua vez, ativam a UCP-1. A UCP-1 leva ao gasto energético por promover ciclos fúteis de geração de calor, ou seja, sem que o gradiente de hidrogênio gerado passe pela cadeia respiratória.

Os receptores beta-adrenérgicos, e não os alfa-adrenérgicos, são responsáveis pela

transmissão do sinal termogênico para os tecidos periféricos. Existem 3 tipos de receptores beta-adrenérgicos que medeiam a termogênese, sendo que um deles, o β_3 , tem recebido atenção especial. Este subtipo é expresso primariamente em adipócitos do tecido adiposo branco (TAB) e do TAM em roedores e em adipócitos marrons de seres humanos. Ligantes específicos foram desenvolvidos e apresentam ações antiobesidade em roedores. Entretanto, o desenvolvimento de agentes com efeito similar em seres humanos não obteve sucesso. Isto pode ser decorrente da menor quantidade de TAM.

Foi proposto, há mais de 20 anos, que a termogênese adaptativa tem origem no TAM. A ação termogênica do TAM está sob controle do SNS. Tal atividade é mediada primariamente pela proteína UCP-1, que desacopla a fosforilação oxidativa (*i. e.*, ATP não é sintetizado durante a oxidação mitocondrial de substratos alimentares, sendo completamente convertido em calor). Inicialmente, a descoberta de que a norepinefrina ativa a termogênese primariamente pelos receptores β_3 levou à hipótese de que o eixo SNS-receptor β_3 -UCP-1 regulava a termogênese adaptativa. Entretanto, animais exclusivamente sem o receptor β_3 não desenvolvem obesidade. Foi apenas em 2002 que o entendimento do eixo SNS-termogênese adaptativa foi definitivamente consolidado (Figura 17.1). Sendo assim, camundongos que não têm os 3 receptores beta-adrenérgicos são extremamente obesos, não respondem à exposição ao frio e ao estímulo farmacológico, sugerindo uma compensação da ação pelos receptores β_1 e β_2 em animais sem o receptor β_3 .

► Tecido adiposo marrom em seres humanos

Em 2009, numerosos estudos modificaram o entendimento da função do TAM em seres humanos. Embora se soubesse da existência de TAM em exames de necropsia, tentativas de achar a funcionalidade deste tecido durante a vida ou o uso da termogênese para induzir redução de peso não lograram sucesso. Entretanto, no primeiro semestre de 2009, estudos de medicina nuclear usando tomografia computadorizada (TC) acoplada à tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) para avaliar a captação de ^{18}F -fluorodeoxiglicose foram capazes de revelar TAM em seres humanos adultos.

O tecido descoberto apresentava receptores β_3 -adrenérgicos e UCP-1, indicando o potencial do TAM humano de responder à atividade simpática. Interessantemente, foi

detectada uma correlação inversa entre a atividade do TAM, a temperatura externa e o Índice de Massa Corporal (IMC), indicando a participação deste tecido na termogênese induzida por frio e dieta, respectivamente.

A localização do TAM foi inesperada. Tanto em roedores como em crianças, ele se acumula na região interescapular. Porém, em seres humanos adultos, se localiza em depósitos cervicais e supraclaviculares. Assim, está presente e pode ser ativado na maioria dos adultos. Sua quantidade total está inversamente associada à adiposidade e aos índices de síndrome metabólica (SM), sugerindo que o aumento do volume e/ou atividade do TAM pode ser um alvo para modular o gasto energético e, consequentemente, para o tratamento da obesidade.

► Tecido adiposo bege

Como é conhecido, o TAM foi caracterizado devido ao seu potente papel de dissipar calor, ao passo que o TAB foi identificado primariamente como capaz de possibilitar que os animais sobrevivam a longos períodos de jejum, por estocar energia e liberar ácidos graxos durante o jejum. Entretanto, evidências para um terceiro tipo de tecido adiposo têm sido descritas em roedores e seres humanos.

Este terceiro tipo de tecido adiposo é chamado bege, pois parece ser a junção de células do tecido adiposo branco com características do TAM, particularmente devido às quantidades maiores de mitocôndrias e a expressão aumentada de UCP-1. O processo pelo qual ocorre o fenômeno de escurecimento do TAB é chamado “*browning*”, o qual ocorre após estímulo termogênico.

Estudos envolvendo este processo de escurecimento trouxe grande avanço na área da obesidade e novas perspectivas para o seu tratamento, uma vez que esta conversão está associada ao maior gasto energético. Entretanto, a transformação do TAB em TAM não é possível, pois cada célula adiposa é derivada de uma linhagem de células progenitoras diferente. Por outro lado, o tecido adiposo bege e o TAB são derivados da mesma linhagem celular. Além disso, as células beges são distribuídas por todo o corpo humano, e são altamente ativadas em resposta a uma variedade de fatores, como o exercício físico, exposição prolongada ao frio, hormônios, ativadores de receptores β_3 adrenérgicos e citoquinas. Abaixo discutiremos como estes fatores aumentam o gasto energético modulando a homeostase de energia.

Nos últimos anos, foi observado em roedores e seres humanos submetidos ao exercício físico em esteira o aumento da expressão da molécula irisina (proteína contendo o domínio 5 da fibronectina do tipo 3-FNDC5) no tecido muscular. Este aumento promove a elevação de seus níveis circulantes que atuam no TAB, elevando a expressão de UCP-1, a qual está diretamente associada ao aumento do gasto energético. Além disso, a elevação de irisina e UCP-1 está associada a uma atenuação dos efeitos deletérios da obesidade, tais como a melhora da sensibilidade à insulina e a redução da adiposidade. Semelhante à irisina derivada do músculo, o fator de crescimento de fibroblasto 21 (FGF21) secretado pelo figado age como um potente indutor da termogênese, pois aumenta a produção de calor e a expressão proteica da UCP-1 no TAB.

É importante ressaltar que a FGF21 e a irisina atuam como modulares do sistema simpático no TAB por operar na ativação da lipólise, uma vez que é capaz de secretar norepinefrina, a qual tem como função estimular a fosforilação de HSL no TAB. Além disso, sabe-se que o exercício físico e o jejum aumentam os níveis séricos de FGF21 em seres humanos.

Em nível central, a injeção intracerebroventricular de FGF21 aumenta a ingestão alimentar, o gasto energético e melhora a sensibilidade à insulina sem modificar o peso corporal. Por outro lado, a deleção dos receptores de FGF21 no núcleo supraquiasmático e no complexo vagal dorsal induz um fenótipo de caquexia.

Recentemente, foi descrito que a molécula meteorina, expressa no músculo esquelético e induzida pelo exercício físico, potencializa o gasto de energia por maior expressão da UCP-1 no TAB. Assim, com função semelhante à irisina e o FGF21, a meteorina induz a conversão do TAB em tecido adiposo bege e é capaz de aumentar a expressão da UCP-1 e PGC-1a, dois potentes marcadores termogênicos. A meteorina também contribui para a melhora da sensibilidade à insulina. Mecanicamente, a meteorina age induzindo a secreção de citoquinas abundantes em eosinófilos (interleucina IL4/IL13), as quais induzem a ativação alternativa de macrófagos processo este que também ocorre quando roedores são expostos ao frio. Interessantemente, a ativação alternativa dos macrófagos está associada ao aumento da expressão da tirosina hidroxilase nestas células e consequente secreção local de norepinefrina no tecido adiposo contribuindo para o fenômeno de “*browning*”. É

importante destacar que o desequilíbrio da ativação dos macrófagos, além de seus efeitos diretos na termogênese, é considerado atualmente um dos fatores cruciais para a gênese da resistência à insulina na obesidade. O desvio da ativação dos macrófagos em direção ao modo alternativo está associado à redução da atividade inflamatória das células imunes nos tecidos metabolicamente ativos com consequente redução da resistência à insulina, enquanto a ativação clássica leva ao aumento dos níveis das citoquinas pró-inflamatórias, promovendo a resistência à insulina.

Curiosamente, foi descrito recentemente que, quando a IL6 é induzida pelo exercício, ela é capaz de promover a ativação alternativa de macrófagos (M2) via aumento dos níveis de IL4, com consequente inibição da ativação clássica dos macrófagos (M1). Assim, o papel dos macrófagos M2 potencializando a termogênese induzida por essas citoquinas, bem como os efeitos do exercício físico, jejum e exposição ao frio na secreção dos marcadores termogênicos (irisina, FGF21 e meteorina), trouxe, nos últimos 4 anos, um significativo avanço do entendimento de como o tecido adiposo e o balanço energético modulam a sensibilidade à insulina e inflamação em indivíduos obesos contribuindo para um entendimento mais completo do complexo sistema fisiológico que controla o metabolismo.

► Hormônios que regulam a termogênese via atividade simpática

■ *Hormônios da tireoide*

Inúmeros hormônios têm a capacidade de proporcionar a regulação dos TAMs via resposta simpática. Vale destacar que a deficiência do receptor de hormônios tireoideanos causa hipotermia, intolerância ao frio e reduzida termogênese no TAM devido à prejudicada resposta simpática. Interessantemente, esses efeitos são independentes da morfologia do TAM. Por outro lado, em sujeitos com resistência à insulina e obesos, o tratamento com hormônio da tireoide aumenta a atividade do TAM e da UCP1.

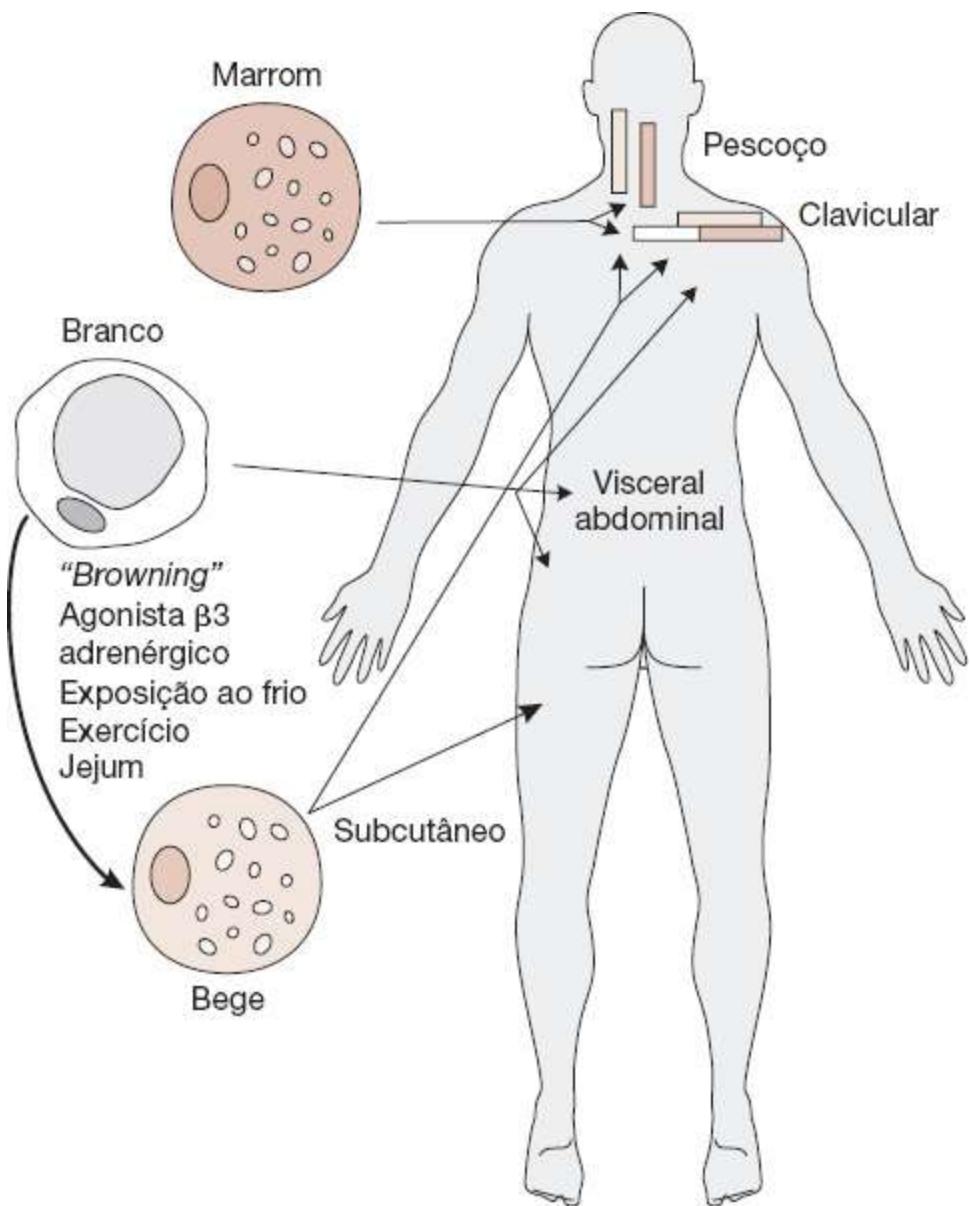


Figura 17.2 Características morfológicas e anatômicas dos TAB, TAM e bege em seres humanos.

■ Estrógenos

No sistema nervoso central, o núcleo ventromedial do hipotálamo tem sido reconhecido como modulador da atividade do sistema nervoso simpático. Interessantemente, a deleção ou nocaute condicional do receptor de estrógeno no núcleo ventromedial induz ao incremento de peso corporal, massa adiposa, hiperfagia, hiperglicemias e reduzida termogênese no TAM, devido a menor expressão da UCP1, PGC1 α e β 3-AR. (tratamento intracerebroventricular com estradiol também tem sido descrito como ativador da atividade simpática termogênica, uma vez que o antagonista β 3 adrenérgico

foi capaz de atenuar os efeitos do balanço energético negativo induzido pelo estradiol.

■ *Adiponectina*

Evidências recentes mostraram que a adiponectina, a qual é secretada pelo TAB, reduz a termogênese ao inibir a função do TAM, via redução da expressão da UCP1. Por outro lado, a ablação da adiponectina aumenta a temperatura, a UCP1 no TAM e o *browning*. E o tratamento crônico com o agonista do receptor beta-adrenérgico reverte a ativação da termogênese induzida pela ausência da adiponectina.

■ *Leptina*

Sabe-se que a leptina induz a maior atividade do sistema nervoso simpático para o TAM e que camundongos ob/ob deficientes em leptina, db/db deficientes no receptor de leptina e ratos fa/fa deficientes também no receptor de leptina têm o TAM atrofiado, com baixa expressão de UCP1 e reduzida atividade termogênica e simpática. Além disso, esses efeitos são mediados pelo sistema da melanocortina através da estimulação do α -*melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH) que ativa o sistema simpático em direção ao TAM.

■ *Peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)*

Tem sido relatado que a administração intracerebroventricular de GLP-1 (hormônio secretado pelas células L do intestino, que tem parte dos seus efeitos mediados pelo sistema nervoso central) reduz a massa corporal por aumentar a termogênese do TAM e a atividade dos nervos simpáticos que inervam o TAM. Estudo em roedores sugere que o GLP1 está associado à atenuada atividade da AMPK no núcleo ventromedial do hipotálamo e maior *browning* no TAB. Além disso, estudos sugerem que tratamentos com análogos do GLP1 (exenatide e liraglutide) em seres humanos obesos e diabéticos podem ativar o gasto energético.

Atividade simpática e hipertensão associada à obesidade

O aumento da incidência de obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública enfrentados na atualidade. A relação entre obesidade e hipertensão arterial sistêmica

(HAS) é bastante conhecida, e esta associação é fundamentada em estudos experimentais, que mostram que o ganho de peso está associado ao aumento da PA, assim como a perda de peso reduz a pressão arterial de pacientes hipertensos. Neste sentido, resultados do estudo de Framingham demonstram que o excesso de peso aparece como fator de risco para 65 a 75% dos casos de HAS. Numerosos estudos destacaram o papel da hiperatividade simpática como crucial para o desenvolvimento da HA relacionada com a obesidade. A ativação simpática sustentada é capaz de aumentar a pressão arterial, causando vasoconstrição arterial e aumento da reabsorção tubular de sódio (Figura 17.3).

► O papel da leptina

A leptina é expressa principalmente no tecido adiposo e, em menores quantidades, no epitélio gástrico e na placenta. A proteína do gene *ob* está no plasma de camundongos normais, como um monômero com peso molecular de 16 kDa, não detectada em plasma de camundongos *ob/ob*, e foi observada em concentrações elevadas em camundongos *db/db*. A administração de leptina a camundongos *ob/ob* resulta em diminuição da ingestão alimentar, perda de peso e redução dos níveis glicêmicos, além de aumentar a atividade simpática em TAM, com consequente elevação do gasto energético. Entretanto, o mesmo resultado não foi observado quando este hormônio foi injetado nos animais *db/db*.

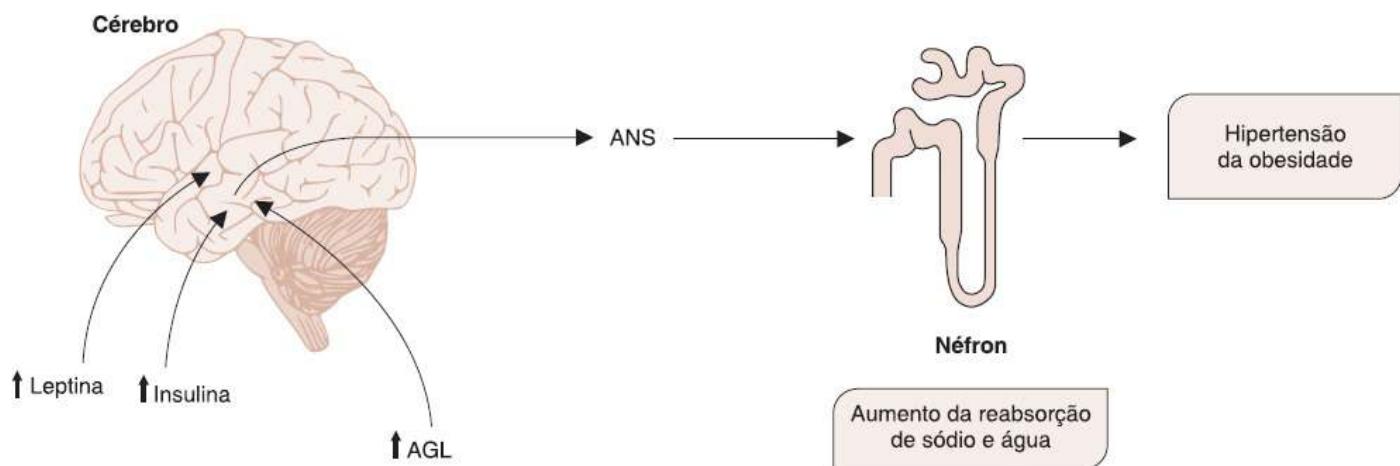


Figura 17.3 Resumo dos principais mecanismos envolvidos na gênese da hiperatividade simpática na obesidade. AGL: ácidos graxos livres; ANS: atividade nervosa simpática.

Os níveis séricos de leptina correlacionam-se de maneira positiva com o IMC na maioria das populações estudadas. A secreção deste hormônio diminui com o jejum prolongado e o estímulo beta-adrenérgico e aumenta em resposta à administração de insulina e GC. A leptina é secretada de modo pulsátil e inversamente relacionado com a atividade do eixo ACTH-cortisol, ou seja, ocorre diminuição da secreção de leptina ao amanhecer e aumento no final da tarde.

A leptina produzida pelo tecido adiposo informa o estado nutricional do indivíduo a centros hipotalâmicos, que regulam a ingestão alimentar e o gasto energético. Assim, a redução da quantidade de tecido adiposo leva à diminuição dos níveis circulantes de leptina, estimulando a ingestão alimentar e reduzindo o gasto energético. Contrariamente, o aumento do estoque de tecido adiposo está associado à elevação dos níveis séricos de leptina, diminuindo a ingestão alimentar e aumentando o gasto energético.

Atualmente, a leptina é considerada o principal elo entre a obesidade e o aumento da atividade simpática. Além de seus efeitos no controle do gasto energético e da ingestão alimentar, a leptina age diretamente no hipotálamo para aumentar a ativação do SNS. Dessa maneira, a administração intracerebroventricular de leptina em ratos tem como consequência o aumento de aproximadamente 10% na PA média. Camundongos geneticamente obesos (*ob/ob*) por deficiência na produção de leptina apresentam PA menor que o controle e, por outro lado, sua administração eleva a PA aos níveis do controle, apesar da redução da ingestão alimentar e do peso.

É importante notar o aparente paradoxo na fisiopatologia da obesidade e da regulação da atividade simpática. Apesar da elevação da incidência de HA na obesidade, observamos que o aumento do peso é decorrente de resistência à leptina no hipotálamo de indivíduos obesos, ao passo que a hiperatividade simpática é causada pela ação direta da leptina. A partir dessa contradição surgiu o conceito de resistência seletiva à leptina.

Este conceito derivou da observação da independência entre o controle do peso e o aumento da atividade simpática de obesidade em diferentes modelos de animais, nos quais, apesar da resistência central aos efeitos da leptina para reduzir o peso, observava-se a manutenção de sua capacidade de aumentar a descarga simpática. Este conceito foi expandido para seres humanos ao se constatar forte correlação entre as

concentrações plasmáticas de leptina e a atividade simpática renal e, recentemente, foi demonstrada a redução da atividade simpática em seres humanos obesos com mutações que diminuem a atividade da leptina.

► Mecanismo de ação da leptina

A homologia do receptor de leptina à classe 1 dos receptores de citocinas forneceu informações importantes para a descoberta dos possíveis mediadores intracelulares da ação da leptina. Os receptores da classe 1 das citocinas agem por meio das famílias das proteínas JAK (*janus kinase*) e STAT (*signal transducers activators of transcription*). Tipicamente, as proteínas JAK estão constitutivamente associadas às sequências de aminoácidos dos receptores, e adquirem sua atividade tirosinoquinase após a ligação do hormônio a seu receptor. Uma vez ativada, a proteína JAK fosforila o receptor, induzindo a formação de um local de ligação para as proteínas STAT, as quais são ativadas após terem se associado ao receptor e serem fosforiladas pela JAK. As proteínas STAT ativadas são translocadas para o núcleo e estimulam a transcrição. No entanto, a homologia do receptor de leptina à classe 1 dos receptores de citocinas possibilita que várias outras citocinas amplifiquem a transmissão do sinal da leptina. Assim, as proteínas subsequentes ao receptor de leptina (JAK e STAT) podem exercer uma interface no controle da ingestão alimentar, regulando fatores de saciedade e adiposidade a longo prazo (pela própria leptina) ou desenvolvendo sinais anorexigênicos patológicos (pelas citocinas).

O receptor de leptina é capaz de estimular outras vias de sinalização além da JAK/STAT, como a via da proteínoquinase ativadora de mitose (MAPK) e a via de fosfatidilinositol 3-quinase (PI 3-quinase), AMPK (*AMP-activated protein kinase*) e mTOR (*mammalian target of rapamycin*), que mais recentemente foram envolvidas no controle da homeostase energética.

Após a ativação dos receptores de leptina no cérebro e das proteínas envolvidas na transmissão do sinal deste hormônio, respostas neurais integradas são necessárias para modular a ingestão alimentar e o gasto energético. Alguns neurotransmissores importantes para o funcionamento dessa rede neuronal estimulam a ingestão alimentar, como o neuropeptídio Y (NPY) e o *agouti related peptide* (AGRP), enquanto outros provocam redução da ingestão alimentar, como o *cocaine and anphetamine regulated*

transcription (CART) e *melanocyte stimulating hormone* (MSH- α), o qual é derivado de um polipeptídio precursor denominado *Proopiomelanocortin* (POMC). A leptina regula o balanço energético diminuindo os níveis de neuropeptídios anabólicos NPY e AGRP e aumentando a concentração de neuropeptídios catabólicos CART e MSH- α .

Estudos recentes indicam que o sistema melanocortinérgico hipotalâmico está fortemente ligado ao aumento da atividade simpática em animais e seres humanos. Neste sentido, a leptina induz liberação de MSH- α , o que desencadeia o aumento agudo da PA, por meio de um mecanismo dependente da ativação do SNS. Por outro lado, os efeitos ativadores do SNS relacionado com a hiperleptinemia da obesidade são abolidos em seres humanos e animais que não apresentam o receptor do MSH- α (MC4R).

► Mecanismo de resistência seletiva à leptina

Os mecanismos que causam resistência seletiva à leptina estão relacionados com a ação diferencial da leptina em diferentes núcleos neuronais. O núcleo arqueado do hipotálamo é conhecido por ser o principal local de ação da leptina para o controle da ingestão alimentar e gasto energético. A diminuição da atividade do NPY em neurônios do núcleo arqueado à leptina regula a termogênese no TAM em camundongos. Em contraste, os efeitos simpáticos cardiovasculares da leptina são mediados pelo núcleo ventromedial e dorsomedial do hipotálamo. Assim, é provável que a seletividade para resistência à leptina seja causada pela inabilidade da leptina em ativar neurônios do núcleo arqueado, enquanto a ação da leptina em núcleos relacionados com a atividade simpática direcionada ao sistema cardiovascular é preservada.

► Outros hormônios envolvidos no controle da atividade simpática

Assim como a leptina, a insulina também é considerada um hormônio que sinaliza ao hipotálamo o estoque de tecido adiposo e modula a ingestão alimentar. A insulina circula em níveis proporcionais ao conteúdo de tecido adiposo e atravessa a barreira hematencefálica via um sistema de transporte saturável em níveis proporcionais aos plasmáticos. Seus receptores são expressos por neurônios envolvidos na ingestão

alimentar. A administração de insulina no SNC reduz a ingestão alimentar e diminui o peso corporal, enquanto a deficiência desse hormônio causa hiperfagia.

A hiperinsulinemia também tem sido envolvida no aumento da atividade simpática associada à obesidade. Em ratos, a insulina, como a leptina, causa ativação do SNS em diferentes tecidos, incluindo o rim. Sua habilidade em aumentar a atividade simpática renal é preservada em animais obesos, apesar da resistência desses animais a ela (RI). Apesar desses achados, o papel da insulina e da hiperinsulinemia no desenvolvimento da hipertensão associada à obesidade é controverso. Dessa maneira, tratamentos com furosemida combinados com dieta hipossódica ou prazozin previnem o desenvolvimento de hipertensão em cachorros com obesidade induzida por dieta, sem prevenir o desenvolvimento de RI. Por outro lado, o tratamento da RI com ácido acetilsalicílico não previne o desenvolvimento da hipertensão nesses animais. Estes dados sugerem que nem a RI nem a hiperinsulinemia são responsáveis pela hipertensão associada à obesidade em cães.

Os altos níveis circulantes de ácidos graxos livres (AGL) em indivíduos obesos parecem participar da ativação do SNS. O aumento da liberação de AGL na veia portácea provindos da lipólise poderia explicar a associação da obesidade visceral com a elevação da atividade simpática e da PA.

Estudos mais recentes indicam a possibilidade de outras adipocinas estarem envolvidas na hipertensão associada à obesidade. Baixos níveis plasmáticos de ghrelina estão relacionados com hipertensão. Analogamente, os níveis plasmáticos da adiponectina são significativamente menores em homens com hipertensão. Ghrelina e adiponectina podem participar na regulação da PA por meio de diferentes mecanismos, incluindo a modulação do SNS. A ghrelina age no núcleo do trato solitário para suprimir a atividade simpática e diminuir a pressão. Entretanto, o papel dessas adipocinas no controle da PA permanece controverso por causa do número limitado de dados relacionando a interação desses peptídios com a PA.

Considerações finais

A obesidade está claramente associada à modulação da atividade simpática, que é um dos principais mecanismos envolvidos em sua gênese e na da HA associada à obesidade. O entendimento dos mecanismos envolvidos no controle de sua atividade

simpática certamente levará ao desenvolvimento de novas estratégias para enfrentarmos esse importante problema de saúde pública. Neste sentido, estudos recentes destacam que, além da modulação da termogênese via ativação simpática direcionada ao TAM, o TAB também é modulado diretamente pelos SNS, favorecendo a formação de tecido adiposo bege e contribuindo significativamente para a modulação do gasto energético. Assim, a redescoberta da existência de TAM e a recente identificação do tecido adiposo bege em seres humanos adultos aparecem como alvos promissores para tratamento da obesidade.

Bibliografia recomendada

- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:327-32.
- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier J. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996; 382:250-2.
- Arch JR, Ainsworth AT, Cawthorne MA, Piercy V, Sennitt MV, Thody VE, Wilson C, Wilson S. Atypical beta-adrenorceptor on brown adipocytes as target for antiobesity drugs. 1984; 309:163-5.
- Astrup A. Thermogenesis in human brown adipose tissue and skeletal muscle induced by sympathomimetic stimulation. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1986; 278:1-32.
- Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, Lowell BB. BetaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science*. 2002; 297: 843-5.
- Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo I, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. *Nature*. 1998; 394:790-3.
- Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. *Diabetes*. 1999; 48:828-33.
- Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, Dorsa DM. Insulina and insulina-like growth factors in the CNS. *Trends Neurosci*. 1988; 11:107-11.
- Baura GD, Foster DM, Porte D, Jr., Kahn SE, Bergman RN, Cobelli C, Schwartz MW. Saturable transport of insulina from plasma into the central nervous system of dogs *in vivo*. A mechanism for regulated insulina delivery to the brain. *J Clin Invest*. 1993; 92:1824-30.
- Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, Senra A, Herranz D, Villarroya *et al.* GLP-1

- agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*. 2014; 63:3346-58.
- Bookout AL, de Groot MH, Owen BM, Lee S, Gautron L, Lawrence H *et al*. FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system. *Nat Med*. 2013; 19: 1147-52.
- Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC *et al*. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481:463-8.
- Bouchard C, Perusse L. Genetic aspects of obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 1993; 699:26-35.
- Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, Dussault J, Moorjani S, Pinault S, Fournier G. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Méd*. 1990; 322:1477-82.
- Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995; 269: 546-9.
- Carvalheira JB, Ribeiro EB, Araujo EP, Guimaraes RB, Telles MM, Torsoni M, Gontijo JA, Velloso LA, Saad MJ. Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. *Diabetologia*. 2003; 46:1629-40.
- Carvalheira JB, Qiu Y, Chawla A. Blood spotlight on leukocytes and obesity. *Blood*. 2013; 7; 122:3263-7.
- Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology*. 1997; 138:4489-92.
- Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*. 1973; 9:294-8.
- Commins SP, Watson PM, Levin N, Beiler RJ, Gettys TW. Central leptin regulates the UCP1 and ob genes in brown and white adipose tissue via different beta-adrenoreceptor subtypes. *J Biol Chem*. 2000; 275:33059-67.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer T *et al*. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Méd*. 1996; 334: 292-5.
- Correia ML, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL. The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes*. 2002; 51:439-42.
- Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8:603-10.
- Cousin B, Cinti S, Morroni M, Raimbault S, Ricquier D, Pénaud L, Casteilla L

- Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. *J Cell Sci.* 1992; 103(Pt 4):931-42.
- Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL *et al.* Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature.* 2001; 411: 480-4.
- Cunningham S, Leslie P, Hopwood D, Illingworth P, Jung RT, Nicholls DG, Peden N, Rafael J, Rial E. The characterization and energetic potential of brown adipose tissue in man. *Clin Sci (Lond).* 1985; 69:343-8.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009; 360:1509-17.
- De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem.* 1995; 270: 15958-61.
- Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes.* 1997; 46:2040-3.
- Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension.* 2003; 41:1072-9.
- Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature.* 1997; 385:165-8.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults. *JAMA.* 1999-2008. 303: 235-41.
- Fleming DG. V. Humoral and metabolic factors in the regulation of food and water intake. Food intake studies in parabiotic rats. *Ann N Y Acad Sci.* 1969; 157:985-1003.
- Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med.* 1995; 1:1311-4.
- Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med.* 1987; 16:235-51.
- Golozoubova V, Hohtola E, Matthias A, Jacobsson A, Cannon B, Nedergaard J. On UCP1 can mediate adaptive nonshivering thermogenesis in the cold. *Faseb J.* 2001; 15:2048-50.
- Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS *et al.* Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *N Engl J Med*

- 2009; 360:44-52.
- Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003; 41:625-33.
- Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*. 1997; 100:270-8.
- Havel PJ, Uriu-Hare JY, Liu T, Stanhope KL, Stern JS, Keen CL, Ahren B. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin. *Am J Physiol*. 1998; 274:R1482-91.
- Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat*. 1972; 112:35-9.
- Heldin CH. Dimerization of cell surface receptors in signal transduction. *Cell*. 1995; 80:213-23.
- Hervey GR. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol*. 1959; 145:336-52.
- Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis and obesity. *Prog Lipid Res*. 1989; 28:67-115.
- Ito M, Grujic D, Abel ED, Vidal-Puig A, Susulic VS, Lawitts J, Harper ME, Himm Hagen J, Strosberg AD, Lowell BB. Mice expressing human but not murine beta₃ adrenergic receptors under the control of human gene regulatory elements. *Diabetes*. 1998; 47:1464-71.
- Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004; 43:1318-23.
- Jequier E. Pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26 (Suppl 2):S12-7.
- Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1953; 140:578-96.
- Kim KH, Kim SH, Min YK, Yang HM, Lee JB, Lee MS. Acute exercise induces FGF expression in mice and in healthy humans. *PLoS One*. 2013; 8:e63517.
- Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen J, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H *et al*. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*. 2007; 6:55-68.
- Kuo JJ, Silva AA, Hall JE. Hypothalamic melanocortin receptors and chronic regulation of arterial pressure and renal function. *Hypertension*. 2003; 41:768-74.
- Landsberg L, Saville ME, Young JB. Sympathoadrenal system and regulation of thermogenesis. *Am J Physiol*. 1984; 247:E181-9.

- Larsen TM, Toubro S, van Baak MA, Gottesdiener KM, Larson P, Saris WH, Astrup A. Effect of a 28-d treatment with L-796568, a novel beta(3)-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure and body composition in obese men. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76:780-8.
- Larsen PJ, Hastrup S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature.* 1998; 393:72-6.
- Lee P, Brychta RJ, Linderman J, Smith S, Chen KY, Celi FS. Mild cold exposure modulates fibroblast growth factor 21 (FGF21) diurnal rhythmin humans: relationship between FGF21 levels, lipolysis, and cold-induced thermogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:E98-102.
- Lee P, Linderman JD. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab.* 2014; 19:302-9.
- Leibel RL. Obesity: a game of inches. *Pediatrics.* 1995; 95: 131-2.
- Licinio J, Wong ML. Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system. *J Clin Invest.* 1997; 100:2941-7.
- Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiyama S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension.* 2004; 43:977-82.
- Lockie SH, Heppner KM, Chaudhary N, Chabenne J R, Morgan DA, Veyrat-Durebex et al. Direct control of brown adipose tissue thermogenesis by central nervous system glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Diabetes.* 2012; 61: 2753-62.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Laloi R, Ranganathan S et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995; 1:1155-61.
- Mark AL, Shaffer RA, Correia ML, Morgan DA, Sigmund CD, Haynes WG. Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice. *J Hypertens.* 1999; 17:1949-53.
- Marrif H, Schifman A, Stepanyan Z, Gillis MA, Calderone A, Weiss RE et al. Temperature homeostasis in transgenic mice lacking thyroid hormone receptor-alpha gene products. *Endocrinology.* 2005; 146:2872-84.
- Martínez de Morentin PB, González-García I, Martins L, Lage R, Fernández-Mallo I, Martínez-Sánchez N et al. Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis via hypothalamic AMPK. *Cell Metab.* 2014;20:41-53.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placentaderived hormone in humans. *Nat Med.* 1997; 3:1029-33.
- Matsumura K, Tsuchihashi T, Abe I, Iida M. Central alpha-melanocyte-stimulating

hormone acts at melanocortin-4 receptor to activate sympathetic nervous system in conscious rabbits. *Brain Res.* 2002; 948:145-8.

Mauer J, Chaurasia B, Goldau J, Vogt MC, Ruud J, Nguyen K *et al.* Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nat Immunol.* 2014; 15:423-30.

Menegon LF, Zaporolli A, Boer PA, de Almeida AR, Gontijo JA. Long-term effects of intracerebroventricular insulin microinjection on renal sodium handling and arterial blood pressure in rats. *Brain Res Bull.* 2008; 76:344-8.

Michelotto JB, Carvalheira JB, Saad MJ, Gontijo JA. Effects of intracerebroventricular insulin microinjection on renal sodium handling in kidney-denervated rats. *Brain Res Bull.* 2002; 57:613-8.

Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, Tsukumo DM, Anl G, Amaral ME, Takahashi HK, Curi R, Oliveira HC, Carvalheira JB, Bordin S, Saad MJ, Velloso LA. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci.* 2009; 29:359-70.

Miller DS, Mumford P, Stock MJ. Gluttony. 2. Thermogenesis in overeating man. *Am J Clin Nutr.* 1967; 20:1223-9.

Morgan DA, Thedens DR, Weiss R, Rahmouni K. Mechanisms mediating renal sympathetic activation to leptin in obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295:R1730-6.

Musatov S, Chen W, Pfaff DW, Mobbs CV, Yang XJ, Clegg DJ *et al.* Silencing of estrogen receptor alpha in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 2501-6.

Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293:E444-E52.

Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, Rhodes CJ, Myers MG, Jr., Schwartz MV. Intracellular signalling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature.* 2001; 413:794-5.

Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YP, Mwangi J, David T *et al.* Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* 2011; 480:104-8.

Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins J. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science.* 1995; 269:540-3.

Plata-Salaman CR. Leptin (OB protein), neuropeptide Y, and interleukin-1 interactions as interface mechanisms for the regulation of feeding in health and disease. *Nutrition.*

1996; 12:718-19.

- Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52:2546-53.
- Qiao L, Yoo HS, Bosco C, Lee B, Feng GS, Schaack *et al*. Adiponectin reduces thermogenesis by inhibiting brown adipose tissue activation in mice. *Diabetologia*. 2014; 57: 1027-36.
- Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005; 45:9-14.
- Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA, Mark AL. Selective resistance to central neural administration of leptin in agouti obese mice. *Hypertension*. 2002; 39:486-90.
- Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Liu X, Sigmund CD, Mark AL, Haynes WG. Hypothalamic PI3K and MAPK differentially mediate regional sympathetic activation to insulin. *J Clin Invest*. 2004; 114:652-8.
- Ranson SW, Fisher C, Ingram WR. Adiposity and diabetes mellitus in a monkey with hypothalamic lesions. *Endocrinol*. 1938; 23:175-81.
- Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar *et al*. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell* 2014; 157:1279-91.
- Rocchini AP, Yang JQ, Gokee A. Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs. *Hypertension*. 2004; 43:1011-6.
- Ropelle ER, Pauli JR, Fernandes MF, Rocco SA, Marin RM, Morari J, Souza KK, Di MM, Gomes-Marcondes MC, Gontijo JA, Franchini KG, Velloso LA, Saad M, Carvalheira JB. A central role for neuronal AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) in high-protein diet-induced weight loss. *Diabetes*. 2008; 57:594-605.
- Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*. 1979; 281:31-5.
- Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Miyagawa M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Tsujisaki M. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*. 2009; 58: 1526-31.
- Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*. 1995; 377: 527-9.
- Sarruf DA, Thaler JP, Morton GJ, German J, Fischer JD, Ogimoto *et al*. Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin

- sensitivity in obese rats. *Diabetes*. 2010; 59:1817-24.
- Skarulis MC, Celi F S, Mueller E, Zemskova M, Malek R, Hugendubler *et al.* Thyroid hormone induced brown adipose tissue and amelioration of diabetes in a patient with extreme insulina resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:256-62.
- Sipols AJ, Baskin DG, Schwartz MW. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes*. 1995; 44: 147-51.
- Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, Ghione S Turchi S, Lombardi M, Ferrannini E. Visceral fat in hypertension: influence of insulina resistance and betacell function. *Hypertension*. 2004; 44:127-33.
- Sjogren M, Alkemade A, Mittag J, Nordstrom K, Katz A, Rozell *et al.* Hypermetabolism in mice caused by the central action of an unliganded thyroid hormone receptor alpha1. *EMBO J*. 2007; 26:4535-45.
- Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 2001 104:531-43.
- Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale Hoffmann J, Hsiung HM, Kriauciunas *Aet al.* The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995; 377:530-2.
- Strosberg AD, Pietri-Rouxel F. Function and regulation of the beta 3-adrenoreceptor. *Trends Pharmacol Sci*. 1996; 17:373-81. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem*. 1997; 272: 6093-6.
- Tataranni PA, Young JB, Bogardus C, Ravussin E. A low sympathoadrenal activity is associated with body weight gain and development of central adiposity in Pima Indian men. *Obes Res*. 1997; 5:341-7.
- Ueno N, Ohishi S, Segawa M, Nishida M, Fukuwatari Y, Kizaki *Tet al.* Effect of age on brown adipose tissue activity in the obese (ob/ob) mouse. *Mech Ageing Dev*. 1998; 100:67-76.
- Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009; 360:1500-8.
- Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M Laine J, Savisto NJ, Enerback S, Nuutila P. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009; 360:1518-25.
- Virtanen KA. BAT thermogenesis: Linking shivering to exercise. *Cell Metab*. 2014 19:352-4.
- Xu Y, Nedungadi TP, Zhu L, Sobhani N, Irani BG, Davis KE*et al.* Distinct hypothalamic neurons mediate estrogenic effects on energy homeostasis and

- reproduction. *Cell Metab.* 2011; 14:453-65.
- Watts K, Jones TW, Davis EA, Green D. Exercise training in obese children and adolescents: current concepts. *Sports Med.* 2005; 35:375-92.
- Weyer C, Tataranni PA, Snitker S, Danforth E, Jr., Ravussin E. Increase in insulin action and fat oxidation after treatment with CL 316,243, a highly selective beta₃-adrenoreceptor agonist in humans. *Diabetes.* 1998; 47:1555-61.
- Wikstrom L, Johansson C, Salto C, Barlow C, Campos BA, Baas F, et al. Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor alpha 1. *EMBO J.* 1998; 17:455-61.
- Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D, Jr. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature.* 1979; 282:503-5.
- Woods SC, Porte D, Jr., Bobbioni E, Ionescu E, Sauter JF, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Insulina: its relationship to the central nervous system and to the control of food intake and body weight. *Am J Clin Nutr.* 1985; 42:1063-71.
- Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol.* 2005; 184:291-318.
- Zingaretti MC, Crosta F, Vitali A, Guerrieri M, Frontini A, Cannon B, Nedergaard J, Cinti S. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *Faseb J.* 2009; 23:3113-20.

Hormônios Tireoidianos e Obesidade

Adriano Namo Cury e Nilza M. Scalissi

Introdução

O acentuado aumento da prevalência da obesidade nos últimos 30 anos revelou ainda mais a íntima relação entre a obesidade e as principais doenças crônicas determinantes da saúde pública, como diabetes, hipertensão arterial (HA), dislipidemia, associado a um aumento da mortalidade pelas doenças cardiovasculares (DCV). Nos EUA a prevalência da obesidade está em torno de 30% da população adulta, com crescimento mais evidente entre 1988 e 2000 e, na última década, com progressão estável principalmente entre as mulheres. O crescimento da obesidade em crianças e adolescentes como resultado de um estilo de vida mais sedentário, associado à ingestão de alimentos em quantidade inadequada e de qualidade questionável é ainda mais alarmante.

Os hormônios tireoidianos (HT) desempenham papel fundamental na regulação do metabolismo por meio da modulação da termogênese e do gasto calórico. As possíveis relações entre HT, peso corporal ou homeostase do tecido adiposo são e serão foco de pesquisas na etiologia e no tratamento da doença obesidade.

No decorrer do capítulo abordaremos a relação do tecido adiposo e da obesidade com os HT nos seguintes tópicos:

- Processos metabólicos regulados pelo HT
- Associações clínicas entre hormônio tireoestimulante (TSH), HT e obesidade
- Leptina: relação entre obesidade e eixo hipotálamo-hipófise-tireoide
- Tratamento da obesidade e seus efeitos sobre TSH e HT

- Perspectivas terapêuticas.

Processos metabólicos regulados pelo hormônio tireoidiano

Para compreensão dos efeitos do HT no metabolismo e consequente regulação do peso corporal, é importante conceituarmos os modos de gasto energético. A taxa metabólica basal corresponde à mínima energia necessária para as funções biológicas essenciais (em repouso e jejum de 12 h na temperatura ambiente):

- Ciclos celulares iônicos e de substratos, a exemplo da glicólise
- Ciclos metabólicos no fígado e no tecido adiposo, como gliconeogênese/glicogenólise, lipólise/lipogênese, respectivamente
- Trabalho muscular como batimentos cardíacos e peristaltismo
- Energia despendida mínima pelas glândulas exócrinas no tubo digestório.

Dá-se o nome de termogênese obrigatória ao calor produzido pela taxa metabólica basal; e de termogênese adaptativa, ao calor produzido pelo aumento da taxa metabólica que é modulada pelo HT. A termogênese adaptativa pode variar em intensidade de acordo com estímulo desencadeador, como a contração muscular voluntária na prática de atividade física, exposição ao frio ou dieta hipercalórica.

Os HT aceleraram o gasto energético ao modular processos celulares no metabolismo basal. A relação entre os HT e sua eficiência termodinâmica envolve a própria geração de calor por meio da síntese e hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP). Na síntese, o HT influencia a ineficiência mitocondrial pela própria produção de calor proveniente do fluxo de prótons na matriz da mitocôndria não utilizados na ressíntese do ATP no ciclo de Krebs. Como efetor direto no metabolismo basal, estimulando a hidrólise do ATP, o HT regula as atividades metabólicas nos diferentes tecidos.

O exemplo mais claro da relação entre HT e gasto energético, não envolvendo a taxa metabólica basal, é decorrente da interação do HT com o sistema nervoso simpático (SNS), que determina produção de calor em resposta à exposição ao frio (não relacionada com o tremor muscular), um exemplo da termogênese adaptativa.

A fisiologia do tecido adiposo marrom (TAM), presente em pequenos mamíferos e recém-nascidos da espécie humana, representa um dos melhores modelos de gasto energético da termogênese adaptativa. Ativação do sistema nervoso central (SNC) pelo hipotálamo estimula a produção de catecolaminas pelo SNS, com efeito singular no TAM que é rico nessas inervações. Além disso, o TAM, por estímulo do SNS, expressa uma proteína exclusiva desacopladora mitocondrial denominada UCP-1, que tem a função de promover o influxo de prótons para matriz mitocondrial, produzindo calor e caracterizando a grande capacidade termogênica desse tecido.

As catecolaminas atuam por via de 2 subtipos de receptores adrenérgicos (RA), α e β , que promovem efeitos biológicos e metabólicos distintos. O estímulo do RA- β promove lipólise, vasodilatação, aumento do débito cardíaco e geração de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e, dessa maneira, participa da termogênese adaptativa. Por outro lado, a ligação no RA- α estimula a síntese da enzima deiodinase tipo 2 (D2) que converte tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3) no TAM.

A termogênese adaptativa no TAM é decorrente do sinergismo da ação da D2 e da atividade da UCP-1, amplificada pela ação da norepinefrina via cAMP, que promove expressão do gene da UCP-1. Por ação da D2 que está estimulada ocorre aumento da concentração de T3 intranuclear com consequente estímulo de genes relacionados com transdução adrenérgica (Figura 18.1). Estudos em ratos com *knock-out* inativador do gene da D2 demonstraram geração insuficiente de T3 para manter a termogênese adaptativa quando eram expostos ao frio, com aumento da produção de calor somente após administração exógena de T3, demonstrando que a expressão e a atividade da D2, e a oferta de T3, são cruciais para termogênese.

A UCP-1 faz parte de uma grande família de proteínas desacopladoras mitocondriais (UCPs). Enquanto a UCP-1 é exclusiva do TAM, a UCP-2 é expressa no músculo esquelético, fígado, coração, pulmão, rins e tecido adiposo branco (TAB), a UCP-3 é expressa no músculo esquelético e a UCP-4, no cérebro.

As UCPs funcionam como dissipadoras de energia na ressíntese de ATP, produzindo calor pelo gradiente de prótons entre a membrana interna e a matriz mitocondrial. A atividade das UCPs consome substratos energéticos e por esse motivo despertam muito interesse na patogênese da obesidade. São proteínas que induzem um ciclo “fútil” de prótons com redução da eficiência da síntese de ATP dependente do

nutriente, já que não ocorre desacoplamento mitocondrial sem a presença de ácidos graxos livres (AGL), fator limitante de sua atividade.

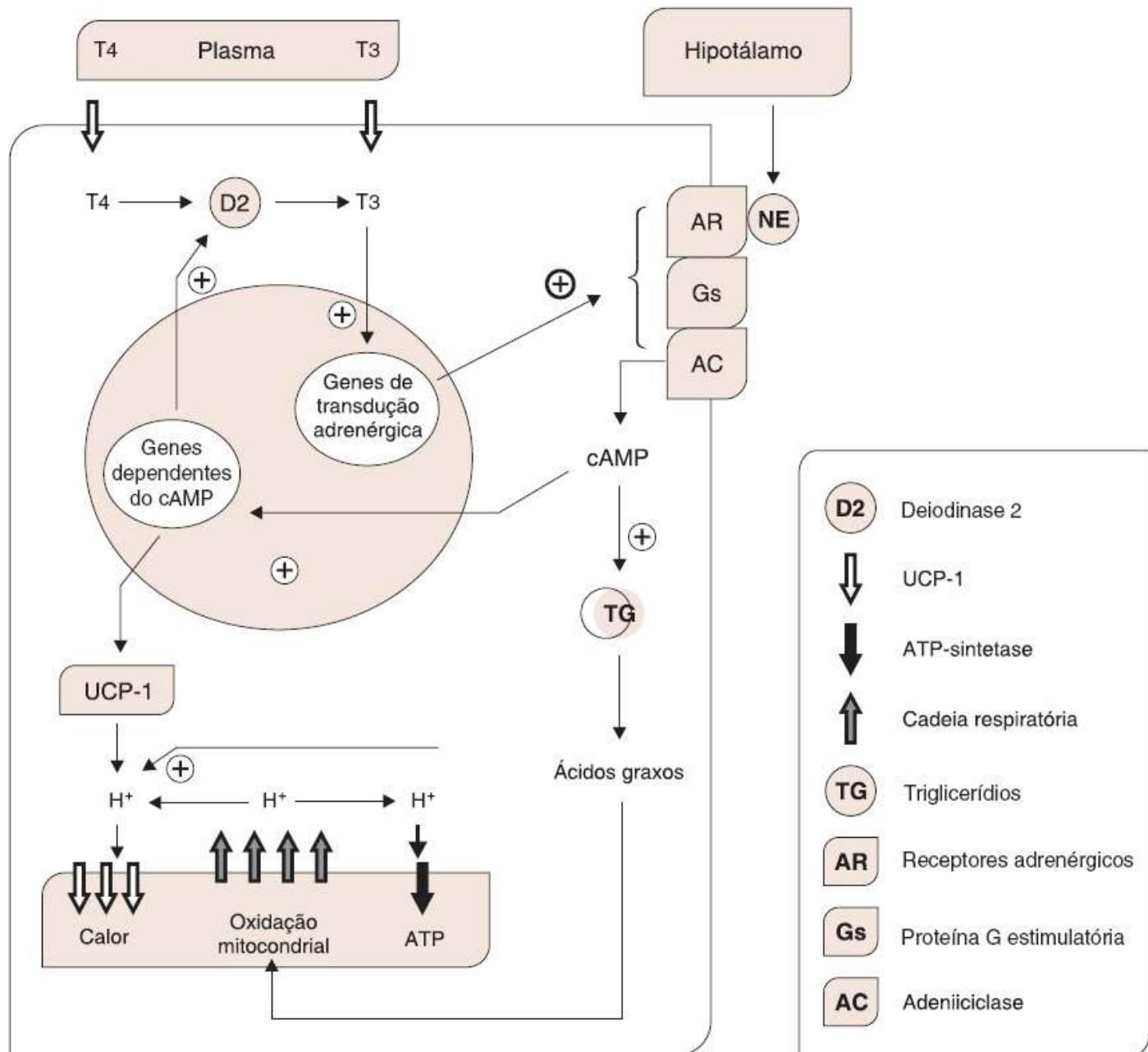


Figura 18.1 Mecanismos do gasto energético e termogênese no tecido adiposo marrom (TAM) envolvendo sistema nervoso simpático (SNS), atividade da D2 e geração intracelular de tri-iodotironina (T3). UCP-1: proteína desacopladora-1. ATP: trifosfato de adenosina; NE: noradrenalina; cAMP: monofosfato de adenosina cíclica.

O HT na verdade não afeta diretamente a eficiência mitocondrial, mas o faz de maneira indireta. Promove lipólise, maior oferta de AGL para a mitocôndria e maior

expressão da UCP-2 e UCP-3 por meio de receptores ativados por proliferadores do peroxissoma (PPARs) e, dessa maneira, influencia o desacoplamento mitocondrial.

Na tentativa de correlacionar UCP-3 e disfunções no tecido muscular em obesos observou-se que mutações no gene da UCP-3 tanto em humanos como em modelos animais podem ser observadas na obesidade e na resistência insulínica (RI), e a menor expressão da UCP-3 se relaciona com deficiência ou resistência à leptina.

O mecanismo de interação do sistema adrenérgico e dos HT depende diretamente da expressão dos receptores do hormônio tireoidiano (RT) que se localizam no núcleo da célula-alvo. As isoformas RT- α e RT- β presentes no TAM e no TAB apresentam papéis específicos no adipócito. A expressão do RT- α é necessária para potencializar a ação lipolítica das catecolaminas tanto no TAB quanto no TAM, enquanto a isoforma RT- β é necessária para estímulo da UCP-1 no TAM.

O gasto energético é modulado pela quantidade de T3 intracelular que é dependente da concentração de HT circulante e da conversão de T4 em T3 por ação da D2 intracelular que atua sobre o T4. A afinidade e saturação dos RT e a concentração nuclear de T3 são cruciais para o controle metabólico. Enquanto a concentração de T3 na circulação é responsável por uma saturação de até 50% dos RT no tecido-alvo, essa saturação pode chegar a 100% devido à ação da D2.

Existe, portanto, uma complexa interação de SNS, atividade da D2, oferta tecidual de T3, grau de saturação de TRs e expressão de UCPs em diferentes tecidos promovendo gasto energético e termogênese. A ausência do TAM no humano adulto direciona naturalmente o raciocínio do controle da termogênese para a musculatura esquelética, que representa 40% da massa corporal e expressa UCP-3. Esse raciocínio foi reforçado após a clonagem do c-DNA da D2 humana e o achado do mRNA da D2 na célula muscular esquelética.

O HT participa do gasto energético por diferentes vias:

- Ativação das enzimas glicolíticas
- Ativação dos canais Na⁺/K⁺ voltagem-dependentes
- Modulação do ciclo do Ca⁺² entre o retículo sarcoplasmático e citosol, que é etapa essencial para contratura e relaxamento da fibra muscular
- Estímulo da captação e utilização de glicose por aumentar a expressão do

transportador de glicose 4 (GLUT-4) no músculo esquelético.

A maior atividade da D2 no tecido adiposo e no músculo esquelético determina maior geração de T3, e se correlaciona ao aumento da geração de c-AMP e da produção de calor.

Outro fato que favorece a importância no gasto energético e, portanto, sua importância na patogênese da obesidade é a menor utilização de glicose e menor atividade da D2 na musculatura esquelética observados na resistência à insulina (RI). O polimorfismo do gene da D2 (Thr92Ala) parece promover captação muscular de glicose 20% menor quando comparadas mulheres obesas e não obesas. Esse polimorfismo correlaciona-se também a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e RI, sendo o genótipo homozigoto (ala/ala) mais frequente em diabéticos obesos com menor atividade da D2; portanto, que apresentam um relativo “hipotireoidismo” intracelular, determinando menor captação de glicose, por menor expressão do GLUT-4, e, portanto, RI.

Outra interface importante na termogênese e no gasto energético envolve o sistema nervoso adrenérgico, a leptina, o neuropeptídio Y (NPY), o transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) e o hormônio estimulador do melanócito alfa (MSH- α) sobre o estímulo da fome e saciedade, modulação do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e as aferências sobre o núcleo paraventricular (NPV) no hipotálamo. As catecolaminas aumentam o *set point* de inibição do TRH por T3, o CART estimula a síntese e liberação do TRH e o NPY inibe a transcrição do TRH; são vias que interferem e modulam a produção dos HT e consequentemente, a termogênese e o gasto calórico.

Associações clínicas entre hormônio tireoestimulante, hormônio tireoidiano e obesidade

Uma vez estabelecido que os HT participam de maneira direta ou indireta no controle do gasto energético, é importante lembrar que na disfunção tireoidiana são observadas variações no peso corporal. Pacientes com hipotireoidismo frequentemente apresentam pequeno ganho ponderal, diminuição da termogênese e redução do gasto energético total em até 50%, enquanto pacientes com hipertireoidismo podem apresentar perda

ponderal mesmo quando há aumento da ingestão calórica, com aumento do gasto energético em até 50%. Essas alterações de peso não estão relacionadas com a alteração de massa gorda.

Nos últimos 10 anos tenta-se relacionar a função tireoidiana com a obesidade, muitas vezes com resultados divergentes no que diz respeito à função tireoidiana, ao volume glandular e ao índice de massa corporal (IMC).

Dados da literatura mostram que populações de obesos considerados eutireoidianos e sem doença tireoidiana autoimune apresentam correlação entre os maiores valores de IMC e as maiores concentrações TSH, havendo correlação entre o grau de obesidade e a concentração de TSH.

Esse quadro laboratorial configura o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico e levanta o questionamento da causa determinante dessa elevação do TSH. Os valores elevados de TSH associados a valores normais de T4 livre podem ser decorrentes apenas de obesidade e suas comorbidades, como dislipidemia e doença isquêmica coronariana, sem que isso represente uma real disfunção tireoidiana, o que, portanto, não indica a reposição de HT no obeso com esse perfil de TSH.

Apesar de o significado clínico dessa relação entre TSH e peso corporal ainda não estar bem esclarecido, a elevação do TSH poderia ser considerada um marcador indireto e precoce de desequilíbrio no balanço energético e consequente ganho ponderal, ou ainda servir como preditor de risco para obesidade.

Entre os mecanismos fisiológicos que estariam implicados nessa elevação do TSH na obesidade poderíamos citar:

- Doença autoimune da tireoide não diagnosticada
- Deficiência de iodo diminuindo a síntese de HT
- Alteração na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide
- Resistência aos HT
- Processo adaptativo para aumento do gasto energético.

A presença de doença autoimune da tireoide e de deficiência de iodo foi excluída da amostra na maioria dos estudos populacionais de obesidade, sendo, portanto, duas causas pouco prováveis para explicar as modificações do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.

A elevação do TSH na obesidade, decorrente da dificuldade de interação de T3 e seu receptor, caracterizando resistência hormonal, é questionável, pois a normalização de TSH após a perda ponderal de 5 a 10% do peso inicial leva à suposição de que essa elevação seja decorrente de um processo adaptativo para modular o gasto energético.

Até o presente momento a explicação mais razoável para a elevação do TSH na obesidade é mediada pela leptina. A regulação neuroendócrina mediada pela leptina na secreção de TRH pode ocorrer diretamente por meio do NPV no hipotálamo ou indiretamente, ativando ou inibindo neurônios do núcleo arqueado com consequente elevação do TSH.

Leptina | Relação entre obesidade e eixo hipotálamo-hipófise-tireoide

Enquanto existem cada vez mais evidências clínicas da associação da obesidade ao aumento do TSH, a via fisiológica que explica essas alterações ainda permanece pouco elucidada. Atualmente a leptina é o principal e mais promissor fator de conexão entre a obesidade e a função tireoidiana.

A leptina é um hormônio de 16 kDa produzido pelos adipócitos e encontrado na circulação em concentração proporcional à quantidade de tecido adiposo. Há mais de uma década Zhang *et al.* demonstraram que ratos com deficiência de leptina ou com mutação do receptor da leptina apresentavam obesidade grave, relacionando pela primeira vez esse hormônio com o peso corporal.

Parece haver relação entre o hipotireoidismo e a leptina. Em humanos, a leptina e o TSH apresentam ritmos circadianos quase idênticos e a deficiência da leptina parece alterar a pulsatilidade do TSH, por meio da diminuição do estímulo sobre o NPV do hipotálamo que secreta TRH, sugerindo um possível efeito de regulação da leptina sobre o TSH. Em contrapartida, as mudanças na concentração plasmática do TSI parecem modular os pulsos de leptina por intermédio do estímulo direto sobre os adipócitos.

A relação entre a leptina e o eixo tireotrófico também ficou clara ao se demonstrar que a leptina administrada a ratos com hipertireoidismo promovia um incremento na concentração do TSH, em contrapartida nada ocorria quando estavam en-

hipotireoidismo, havendo um provável efeito modulador local da leptina sobre o eixo, considerando-se também a presença de receptores de leptina na hipófise anterior de ratos.

A produção de leptina pelo adipócito é proporcional à massa de tecido adiposo, e a leptina, com seu padrão pulsátil nas condições de jejum e pós-prandial, regula o eixo hipotálamo-hipofisário de acordo com a massa de adipócitos existente; dessa maneira, o jejum promove a não pulsatilidade do TSH e, após administração exógena de leptina, essa pulsatilidade é restaurada.

Em condições de restrição calórica prolongada levando à perda ponderal ocorre queda dos HT, sem aumento compensatório do TSH; após a administração de leptina a concentração de HT se normaliza antes mesmo da recuperação do peso e da massa adiposa, estabelecendo claramente o papel regulatório da leptina sobre eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.

Existem evidências da relação da leptina e da secreção do TSH pela ação direta da leptina na expressão do gene do TRH no NPV do hipotálamo, aumentando sua secreção e por meio do estímulo dos neurônios produtores de POMC (pró-opiomelanocortina) CART (transcrito regulado por cocaína e anfetamina) e AgRP (peptídio agouti) e NPY, envolvidos no controle da fome e saciedade (Figura 18.2).

Outra forma de ação da leptina sobre o gasto energético basal seria por modular na “periferia” a conversão de T4 para T3, por meio do aumento da atividade da deiodinase em diferentes tecidos.

Em resumo, o ganho ponderal com consequente crescimento da massa de tecido adiposo e aumento da secreção de leptina podem justificar a modulação positiva do hipotálamo, que aumenta a secreção TRH, na tentativa de equilibrar aquisição calórica e o gasto energético por intermédio da modulação da atividade da D2 responsável pela oferta de T3 intracelular.

Tratamento da obesidade e hormônios tireoidianos

A terapia para obesidade mais validada tem abordagem multidisciplinar e é composta por atividade física, terapia comportamental, educação nutricional e intervenção farmacológica ou cirúrgica. Nos diversos estudos publicados para o tratamento da

obesidade, apenas alguns analisam o efeito sobre a função tireoidiana; Reinehr *et al.*, em 2002, compararam a função tireoidiana e a concentração de leptina de crianças obesas entre 4 e 16 anos de idade acompanhadas por 1 ano com dieta e atividade física, com crianças que mantiveram o IMC elevado no mesmo período, concluindo que a perda ponderal de 10% leva à redução das concentrações de T3 e T4, mas não modificou significantemente o TSH, em concordância com outros autores que não relacionaram de maneira significativa as variações do TSH com o IMC antes e após a perda ponderal. Porém, os mesmos autores, em 2006, ao analisarem a variação do TSH diante da perda ponderal em crianças obesas, encontraram redução TSH e T3 livre sendo o prévio achado de elevação do TSH e T3 livre na obesidade uma provável consequência da própria obesidade.

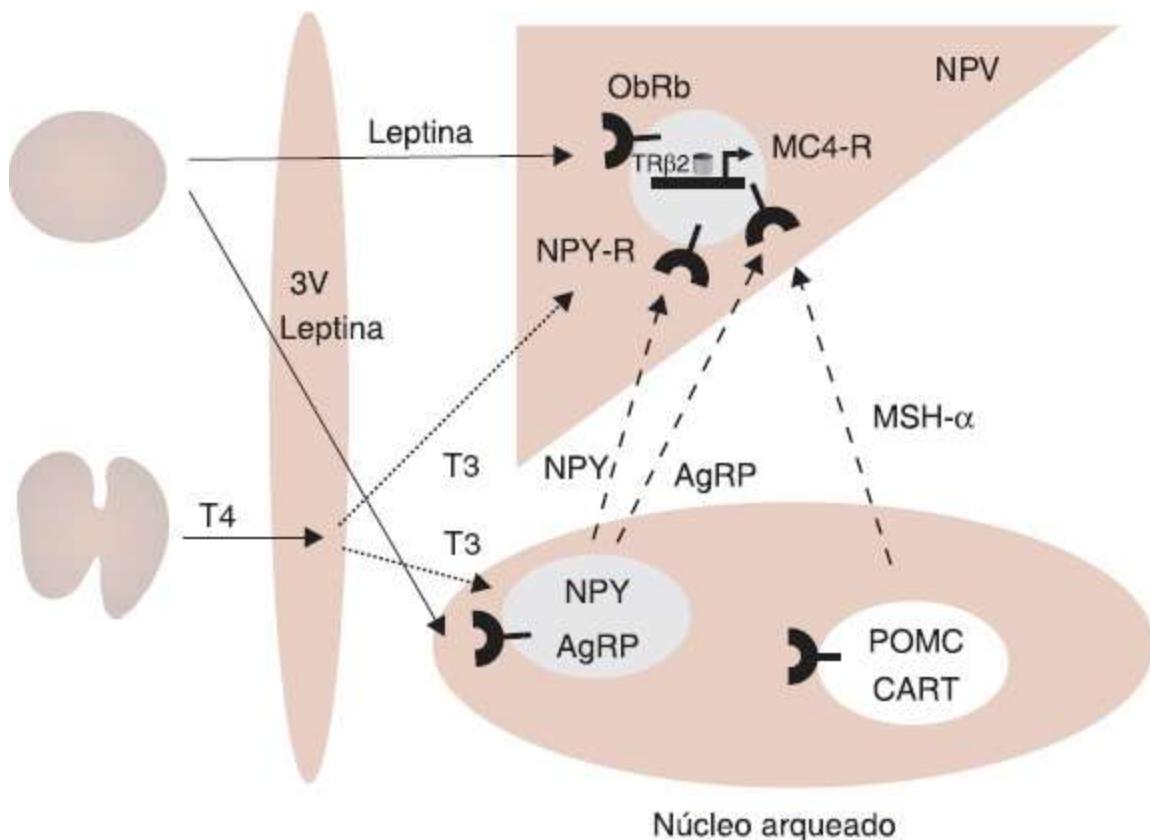


Figura 18.2 Múltiplas vias de modulação do hormônio liberador de tireotrofina (TRH), a leptina sinalizando diretamente no núcleo paraventricular (NPV) (ObRb : receptor de leptina tipo b; TRB2: tribbles 2 MC4R: receptor de melanocortina-4; NPV: núcleo paraventricular; NPY-R: receptor do neuropeptídio Y; AgRP: proteína relacionada ao Agouti; α -MSH: hormônio liberador de melanotrofina).

estimulador de melanócitos- α ; POMC: pró-opiomelanocortina; CART: transcritor regulado por cocaína e anfetamina; T3: tri-iodotironina.

O melhor exemplo da interferência da obesidade sobre a produção dos HT pode ser observado nos pacientes com obesidade mórbida e hipotireoidismo subclínico submetidos à cirurgia para obesidade, derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR), sem doença prévia tireoidiana ou presença dos anticorpos tireoidianos. Com IMC inicial $53 \pm 10,4 \text{ kg/m}^2$ e prevalência de 25% de hipotireoidismo subclínico, houve redução de TSH e T3, mas não de T4 livre, após perda ponderal, sem correlação do TSH ao IMC inicial, e redução do TSH algo independente do IMC, portanto, há melhora da função tireoidiana com a perda de peso em obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica (CB).

Quanto à correlação entre leptina, tecido adiposo e TSH na obesidade, os dados da literatura são controversos, alguns correlacionam as variações de TSH à leptina plasmática, elevada no obeso eutireóideo e no hipotireoidismo clínico ou simplesmente o achado da leptina elevada em pacientes obesos, correlacionado o TSH à variação ponderal, porém, outros autores não demonstram qualquer correlação entre função tireoidiana, da leptina e do IMC. Em pacientes obesos mórbidos submetidos à CB e com perda ponderal relevante, há redução da leptina, mas não necessariamente se correlaciona a variação da leptina plasmática à função tireoidiana, não existindo, portanto, trabalhos conclusivos sobre o tema.

Perspectivas terapêuticas

Os receptores tireoidianos têm 2 isoformas: alfa (RT- α) e beta (RT- β), com expressões diferentes nos diversos tecidos. Os pacientes submetidos à terapêutica com HT, por exemplo, no tratamento de câncer da tireoide, sofrem alguns efeitos da dose suprafisiológica como: aumento do gasto metabólico, lipólise, diminuição do colesterol, aumento da contratilidade cardíaca e supressão do TSH. Outros efeitos mais graves da tireotoxicose induzida pela medicação seriam arritmia cardíaca, perda de massa óssea, taquicardia, fadiga muscular e ansiedade. Tais efeitos são seletivamente mediados por uma das isoformas dos receptores dos HT. Sabe-se que o RT- α faz a mediação dos efeitos dos HT no coração, enquanto o RT- β , no colesterol plasmático e

na secreção do TSH.

Com essas informações, o desenvolvimento de compostos tireomiméticos com efeito seletivo para RT- β poderia ser eficaz na modulação do metabolismo lipídico, no gasto calórico e na própria obesidade, sem causar os efeitos colaterais indesejados devido ao estímulo RT- α .

O GC-1 é um análogo sintético de HT com afinidade seletiva pelo RT- β , e seu uso em ratos promoveu aumento do gasto energético, “consumiu” massa lipídica, reduziu colesterol sem efeito deletério sobre o coração ou sobre a massa óssea e ainda reduziu a composição corporal lipídica em ratos sem aumentar o consumo alimentar muscular ou o consumo alimentar como acontece com o uso de T3. Houve prevenção da obesidade e suas alterações metabólicas em ratos submetidos à dieta hipercalórica usando GC-24 (uma molécula RT- β seletiva de segunda geração), e se evitou a intolerância à glicose com melhora da sensibilidade insulínica (SI), reduziram-se triglicerídos (TG) plasmáticos e aumentou-se o gasto energético, impedindo o aumento da massa adiposa, sem efeito de hipertrofia cardíaca. Em ratos ob/ob, o uso de agonista seletivo RT- β chamado de KB-141 promoveu melhora da homeostase glicêmica, reduziu o colesterol e melhorou o conteúdo de gordura corporal.

Portanto, o potencial uso tireomimético de moléculas seletivas que modulam o gasto energético previne a obesidade, melhora o perfil lipídico e glicêmico, sem alterar a função e a estrutura cardíaca, e a massa óssea e muscular, indica o caminho promissor como provável fármaco para o tratamento da obesidade e da síndrome metabólica (SM).

Bibliografia recomendada

- Alagna S *et al.* Evaluation of serum leptin levels and thyroid function in morbidly obese patients treated with bariatric surgery. Eat Weight Disord. 2003; 8(2):95-9.
- Amorim BS *et al.* A TRbeta-selective agonist confers resistance to diet-induced obesity. J Endocrinol. 2009; 203(2):291-9.
- Aubert J *et al.* Up-regulation of UCP-2 gene expression by PPAR agonists in preadipose and adipose cells. Biochem Biophys Res Commun. 1997; 238(2):606-11.
- Baxter JD *et al.* Selective activation of thyroid hormone signaling pathways by GC-1: a new approach to controlling cholesterol and body weight. Trends Endocrinol Metab. 2004; 15(4):154-7.

- Bianco AC *et al.* Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure. *Biosci Rep.* 2005; 25(3-4):191-208.
- Bryzgalova G *et al.* Anti-obesity, anti-diabetic, and lipid lowering effects of the thyroid receptor beta subtype selective agonist KB-141. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 111(3-5):262-7.
- Cabanelas A *et al.* Leptin acute modulation of the 59-deiodinase activities in hypothalamus, pituitary and brown adipose tissue of fed rats. *Horm Metab Res.* 2006; 38(8):481-5.
- Canani LH *et al.* The type 2 deiodinase A/G (Thr92Ala) polymorphism is associated with decreased enzyme velocity and increased insulin resistance in patients with type 2 diabetes melito. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(6):3472-8.
- Chan JL *et al.* The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest.* 2003; 111(9):1409-21.
- Chiellini G *et al.* A high-affinity subtype-selective agonist ligand for the thyroid hormone receptor. *Chem Biol.* 1998; 5(6): 299-306.
- Croteau W *et al.* Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase. A selenoprotein differentially expressed and regulated in human and rat brain and other tissues. *J Clin Invest.* 1996; 98(2):405-17.
- Depieri TZ *et al.* UCP-3: regulation of genic expression on skeletal muscle and possible role on body weight control. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004; 48(3):337-44.
- Diehl AM, Hoek JB. Mitochondrial uncoupling: role of uncoupling protein α 1 carriers and relationship to thermogenesis and weight control “the benefits of losing control”. *J Bioenerg Biomembr.* 1999; 31(5):493-506.
- Ezaki O. Regulatory elements in the insulin-responsive glucose transporter (GLUT4 gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 241(1):1-6.
- Flegal KM *et al.* Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 2007; 298(17):2028-37.
- Flegal KM *et al.* Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303(3):235-41.
- Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest.* 2000; 105(7):859-61.
- Freitas FR *et al.* Spared bone mass in rats treated with thyroid hormone receptor TR betasselective compound GC-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285(5): E1135-41.
- Grover GJ *et al.* Effects of the thyroid hormone receptor agonist GC-1 on metabolic rate

- and cholesterol in rats and primates: selective actions relative to 3,5,39-triiodo-L-thyronine. *Endocrinology*. 2004; 145(4):1656-61.
- Himms-Hagen J. Brown adipose tissue metabolism and thermogenesis. *Annu Rev Nutr* 1985; (5):69-94.
- Himms-Hagen J, Harper ME. Biochemical aspects of the uncoupling proteins: view from the chair. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23(Suppl 6):S30-2.
- Hollenberg AN. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor. *Thyroid*. 2008; 18(2):131-9.
- Iacobellis G *et al*. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62(4):487-91.
- Jesus LA *et al*. The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue. *J Clin Invest*. 2001; 108(9):1379-85.
- Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid*. 2008; 18(2):141-4.
- Knudsen N *et al*. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 90(7): 4019-24.
- Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003; 32(4):895-914.
- Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21(3):155-73.
- Liu YY, Schultz JJ, Brent GA. A thyroid hormone receptor alpha gene mutation (P398 H) is associated with visceral adiposity and impaired catecholamine-stimulated lipolysis in mice. *J Biol Chem*. 2003; 278(40):38913.
- Lloyd RV *et al*. Leptin and leptin receptor in anterior pituitary function. *Pituitary*. 2001; 4(1-2):33-47.
- Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM*. 2006; 99(9):565-79.
- Manji N *et al*. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(2):125-8.
- Mantzoros CS. The role of leptin and hypothalamic neuropeptides in energy homeostasis: update on leptin in obesity. *Growth Horm IGF Res*. 2001; 11(Suppl A):S85-9.
- Matzen LE, Kvetny J, Pedersen KK. TSH, thyroid hormones and nuclear-binding of T in mononuclear blood cells from obese and non-obese women. *Scand J Clin Lab Invest*. 1989; 49(3):249-53.

- Menendez C *et al.* TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol.* 2003; 176(1):7-12.
- Mentuccia D *et al.* Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the beta-3 adrenergic receptor. *Diabetes.* 2002; 51(3):880-3.
- Michalaki MA *et al.* Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid.* 2006; 16(1):73-8.
- Moraes CMM *et al.* Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2005; 15(9):1287-91.
- Motomura K, Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. Implications for the clinical manifestation of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27(1):1-23.
- Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int Obes (Lond).* 2006; 30(1):100-5.
- Ogden CL *et al.* Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006; 295(13):1549-55.
- Onur S *et al.* L-tri-iodothyronine is a major determinant of resting energy expenditure in underweight patients with anorexia nervosa and during weight gain. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152(2):179-84.
- Pinkney JH *et al.* Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 49(5):583-8.
- Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316(2):165-71.
- Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child.* 2002; 87(4):320-3.
- Reinehr T *et al.* Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res.* 2008; 70(1):51-7.
- Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8):3088-91.
- Ribeiro MO *et al.* Expression of uncoupling protein 1 in mouse brown adipose tissue is thyroid hormone receptor-beta isoform specific and required for adaptive thermogenesis. *Endocrinology.* 151(1):432-40.
- Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 2006; 444(7121): 847-53.
- Rosenbaum M *et al.* Low dose leptin administration reverses effects of sustained

- weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(5):2391-4.
- Rothwell NJ, Stock MJ, Stribling D. Diet-induced thermogenesis. *Pharmacol Ther*. 1982; 17(2):251-68.
- Rotondi M *et al.* Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism?. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(3):403-8.
- Salvatore D *et al.* Molecular biological and biochemical characterization of the human type 2 selenodeiodinase. *Endocrinology.* 1996; 137(8):3308-15.
- Semiz S *et al.* Correlation between age, body size and thyroid volume in an endemic area. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24(8):559-63.
- Shalitin S, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M. Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. *Horm Res.* 2009; 71(3):155-61.
- Silva JE, Bianco SD. Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications. *Thyroid.* 2008; 18(2):157-65.
- Silva JE, Larsen PR. Adrenergic activation of triiodothyronine production in brown adipose tissue. *Nature.* 1983; 305(5936):712-3.
- Trost SU *et al.* The thyroid hormone receptor-beta-selective agonist GC-1 differentially affects plasma lipids and cardiac activity. *Endocrinology.* 2000; 141(9):3057-64.
- Veiga MA *et al.* Thyroid hormones modulate the endocrine and autocrine/paracrine actions of leptin on thyrotropin secretion. *J Endocrinol.* 2004; 183(1):243-7.
- Villici C M *et al.* Thyroid hormone receptor beta-specific agonist GC-1 increases energy expenditure and prevents fat-mass accumulation in rats. *J Endocrinol.* 2007; 193(1):21-9.
- Zhang Y *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505):425-32.

Investigação Laboratorial na Resistência à Insulina

Marcos Antonio Tambascia, Ana Carolina Junqueira Vasques e Bruno Geloneze

Introdução

A resistência à insulina (RI) é uma anormalidade metabólica característica de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e tipo 1 (DM1) descontrolado cetoacidose diabética e obesidade, com progressão relacionada ao envelhecimento do indivíduo. Em populações de não diabéticos, a RI ocorre em 20% a 25% dos indivíduos, e a redução da ação insulínica pode estar acompanhada de um grupo de alterações metabólicas/cardiovasculares que compreende hipertensão arterial (HA), hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, intolerância aos carboidratos, obesidade centrípeta, aumento de inibidor-1 do ativador do plasminogênio, hiperuricemia, redução da adiponectina e doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica. Esse conjunto de alterações é conhecido como síndrome de RI ou síndrome metabólica (SM).

Devido à associação entre RI, hiperinsulinemia e aterosclerose, há um crescente interesse no desenvolvimento de técnicas para acessar a sensibilidade *in vivo*. O objetivo deste capítulo é revisar criticamente os diferentes métodos de investigação de RI em seres humanos. Os aspectos técnicos e fisiológicos, bem como as vantagens e desvantagens de cada método serão discutidos sob as óticas da pesquisa e da prática clínica.

Origem do conceito de sensibilidade à insulina

O estudo da patogênese do DM seguiu historicamente os mesmos passos de outras

pesquisas em endocrinologia. De forma breve, a remoção do pâncreas levava ao surgimento do diabetes clínico e a administração de insulina, no caso um extrato pancreático, melhorava os sintomas. Concluiu-se, então, que o diabetes teria como causa primária uma doença pancreática caracterizada pela inabilidade das células β em secretar insulina suficiente para controlar a glicemia. A partir da disponibilidade da insulina, outros horizontes se abriram para o entendimento do diabetes humano como uma doença multifatorial. As primeiras investigações utilizando insulina levaram a surpreendentes resultados quanto à variabilidade de resposta de melhora da glicemia em diferentes indivíduos. Grandes doses de insulina eram necessárias para o controle da forma clínica mais comum: o diabetes leve não cetótico, especialmente em populações mais velhas. Por outro lado, doses pequenas de insulina eram adequadas para indivíduos jovens com formas mais intensas da doença ou o diabetes propenso à cetose.

Nos anos 1930, Himsworth e Kerr introduziram o primeiro procedimento padrão para o estudo da sensibilidade à insulina (SI) *in vivo*. Eles realizaram dois testes de tolerância oral à glicose, com e sem a injeção concomitante de insulina intravenosa. A SI era expressa pela razão entre as áreas sobre as respectivas curvas glicêmicas dos dois testes. Com a utilização desta metodologia, eles observaram que o indivíduo jovem e magro, propenso à cetose, era mais sensível à insulina do que indivíduos mais velhos obesos, não propensos à cetose. Ainda nesta época, os precursores do conceito de RI demonstraram uma reduzida SI em obesos não diabéticos e idosos e constataran que dietas ricas em carboidratos e pobres em gordura aumentavam a SI.

Essas evidências, embora muito contundentes, não levavam em consideração a dosagem da insulina plasmática até então indisponível. À luz do conhecimento de hoje, várias críticas podem ser feitas aos trabalhos de Himsworth, como a variação na absorção intestinal da glicose, os diferentes graus de inibição da produção endógena de insulina durante o teste e a variabilidade do metabolismo da insulina administrada, que poderiam estar influenciando os resultados destes estudos. Ainda assim, tais estudos conservam seu valor histórico e, além disso, devido ao refinamento de sua metodologia, poderiam avaliar com relativa precisão a RI até os dias de hoje.

O estudo da SI deveria então ser elucidado a partir de uma concentração conhecida da mesma e um efeito metabólico mensurável dependente da ação desta insulina. O

desenvolvimento do radioimunoensaio (RIA) por Yalow e Berson em 1960 possibilitou a mensuração de hormônios, sendo o primeiro deles a insulina. A partir desta técnica, vários métodos de estimativa dos efeitos fisiológicos da insulina foram desenvolvidos.

Métodos de avaliação

São divididos em diretos e indiretos. Os métodos diretos analisam os efeitos de uma quantidade estabelecida de insulina injetada em um certo indivíduo. Por outro lado, a ação insulínica pode ser avaliada pelo efeito da insulina endógena, principalmente nas condições de homeostasia.

► Métodos indiretos

■ *Insulinemia de jejum*

A dosagem da insulina de jejum tem sido apontada como um método simples para a avaliação da SI no organismo. Em indivíduos resistentes à insulina, as concentrações plasmáticas de jejum estão elevadas e se correlacionam com a intensidade da RI determinada pelo *clamp* euglicêmico hiperinsulinênicos, sendo este considerado o “padrão-ouro” para avaliação da RI. A dosagem da insulina tem sido utilizada por epidemiologistas por ser uma medida de fácil utilização em grandes populações.

No entanto, a insulinemia é alvo de várias críticas quanto à interpretação. Primeiramente, ela é um método indireto de avaliação da sensibilidade tissular e apresenta correlações fracas com a ação insulínica *in vivo*. Além disso, a determinação da insulinemia deve ser realizada em condições precisas e reproduzíveis, quer seja pelo método de RIA, pelo ELISA, ou pelos ensaios imunoenzimométricos e de imunoquimioluminescência. Também é fundamental a verificação do grau de especificidade analítica do ensaio utilizado para medir a insulinemia, uma vez que esta depende dos níveis de reação cruzada com a proinsulina. Ademais, a proinsulina é mais elevada quanto mais RI tem o indivíduo. Assim, um ensaio com pouca SI, apresentando elevada taxa de reação cruzada com proinsulina, poderá resultar em falsos-positivos para hiperinsulinemia.

Outro aspecto refere-se ao momento da dosagem – o jejum ou estado pós-absortivo. Nestas condições, aproximadamente 70% da glicose é consumida principalmente por

tecidos não dependentes da ação da insulina para a sua metabolização, tais como cérebro, tecidos neurais e esplâncnicos. Ao mesmo tempo, o tecido adiposo e a musculatura esquelética, que são tecidos de interesse quando se avalia a RI, consomem apenas cerca de 5% e 15% de toda a glicose circulante, respectivamente, ficando o restante disponível para as células sanguíneas e os demais tecidos. Assim, a insulinemia de jejum não reflete a medida da ação da insulina em tecidos dependentes de insulinas, como o músculo, embora forneça uma boa avaliação da SI hepática.

De acordo com os critérios estabelecidos pelo European Group for the Study of Insulina Resistance (EGIR) para a definição de síndrome de RI, valores de insulinemia de jejum acima do percentil 75 da população seriam referentes à condição de hiperinsulinemia e, consequentemente, de RI. Outra proposta para classificar a insulinemia plasmática de jejum seria: normal < 15 mU/A, limítrofe alto entre 15 e 20 mU/A e alta > 20 mm/A. Finalmente, na prática clínica, a dosagem da insulina quando realizada em diabéticos, se reduzida, poderá não indicar uma baixa RI, mas sim uma falência na função da célula β pancreática.

■ *Homeostasis model assessment (HOMA)*

A avaliação da RI por métodos sofisticados como o *clamp* (veja discussão a seguir) não está disponível para a maioria dos investigadores, além de requererem muito tempo tanto do paciente quanto do médico. Sob esta argumentação, Turner *et al.* desenvolveram um modelo matemático que prediz a SI pela simples medida da glicemia e insulinemia de jejum. Posteriormente, em 1985, Matthews *et al.* publicaram um modelo mais abrangente chamado HOMA (*homeostasis model assessment*) ou, em português, modelo de avaliação da homeostase, do qual se extraem dois índices (HOMA1-IR e HOMA1?%B), que visam estimar a RI e a capacidade secretória da célula β . Eles se basearam em dados da literatura para construir curvas relacionando glicemia do estado de homeostasia (em inglês: *steady-state plasma glucose* ou SSPG) com a resposta insulínica em indivíduos saudáveis e com variados graus de comprometimento da função de célula β . Em resumo, o modelo prediz uma insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina. Inversamente, se conhecidas simultaneamente a glicemia e a insulinemia, o modelo pode fornecer os índices HOMA1-IR e HOMA1?%B pelas seguintes equações:

$$\text{HOMA1-IR} = \frac{\text{Insulina (mU/ℓ)} \times \text{Glicemia (mmol/ℓ)}}{22,5}$$

Mais recentemente, foi publicado o HOMA2 que, segundo seus autores, representa uma atualização do modelo original com bases fisiológicas mais precisas na predição da resposta homeostática. Dentre as modificações está a distinção entre RI hepática e periférica; a incorporação da estimativa de secreção de proinsulina ao modelo, viabilizando a utilização de ensaios específicos ou não para insulina; e, por último, a modificação na curva de secreção insulínica e a inclusão ao modelo da perda renal de glicose, possibilitando a avaliação da RI e da capacidade secretória da célula β em concentrações glicêmicas superiores a 10 mmol/A.

Além dessas modificações, foi desenvolvido o programa de computador HOMA2 Calculator (disponível em: <<http://www.dtu.ox.ac.uk/homa>>), com o objetivo de viabilizar os cálculos da SI e da capacidade secretória da célula β . Contudo, vale ressaltar que estudos que abordam de forma detalhada e demonstram a superioridade do HOMA2 sobre o modelo do HOMA publicado em 1985 são inexistentes na literatura.

Na publicação original, os autores encontraram uma correlação positiva e altamente significante entre a RI avaliada pelo HOMA1-IR e pelo *clamp* ($r = 0,88$, $p < 0,0001$). No Brasil e também em outros países foram encontradas ótimas correlações entre os dois índices. Entretanto, o método pressupõe premissas questionadas por outros autores: a primeira relacionada com a estimativa de um índice com parâmetros coletados do jejum que estariam captando glicose (principalmente os tecidos insulinoindependentes); a segunda questão refere-se à proporcionalidade entre a insulinemia e o grau de RI; por fim, o HOMA-IR propõe-se a estimar a RI para corpo-total, assumindo que a RI seria a mesma no fígado e nos tecidos periféricos. Por outro lado, as críticas relacionadas com a especificidade dos ensaios de insulina podem ser refutadas pela simples utilização de ensaios específicos para insulina, ou que não sofram influência dos níveis de proinsulina.

Apesar destas críticas, especialmente oriundas de grupos para os quais o *clamp* está disponível, o HOMA tem ganhado aceitação com a publicação de novos e extensos estudos realizados em indivíduos com graus variados de obesidade e tolerância à glicose. Em nossa opinião, o HOMA-IR é uma valiosa alternativa às técnicas mais sofisticadas e trabalhosas na avaliação da RI em seres humanos. O HOMA é, sim, un-

método adequado para estudos em larga escala nos quais apenas dados do jejum estão disponíveis. Por fim, a partir de uma padronização dos métodos de dosagem da insulinemia, será possível estabelecer definitivamente o HOMA como uma importante avaliação de pacientes com aplicações clínicas diversas, como medidas preventivas e terapêuticas quanto aos diversos estágios da SM, até o diabetes francamente instalado.

Em sua publicação original, o modelo HOMA foi ajustado de forma que um indivíduo saudável apresentasse um valor de HOMA-IR = 1 e uma HOMA-%B d 100%. Como a RI sofre influência de diversos fatores, por exemplo, o envelhecimento e as diferenças étnicas, a aplicação do HOMA com sucesso em uma dada população se deve à presença de pontos de corte específicos para aquela população ou para outras que se assemelhem ao máximo àquela em estudo. Dessa forma, para a comparação das prevalências de RI entre diferentes populações é necessário, primeiramente, o estabelecimento de valores “normais” de HOMA-IR para cada grupo. Em nosso meio no estudo nomeado *Brazilian Metabolic Syndrome Study* (BRAMS), encontramos o valor de corte para o diagnóstico da RI quando o HOMA1-IR for maior que 2,71 e quando o HOMA2-IR estiver acima de 1,8.

■ *Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)*

Este método, tal qual o HOMA, se baseia na homeostasia. Considerando uma relação entre insulina e glicemias no estado de jejum, ele apresenta as mesmas implicações que o HOMA quanto ao uso dos valores de jejum. O QUICKI foi deduzido a partir de dados obtidos em estudos com *clamp* e teste de tolerância intravenosa à insulina, a partir dos quais os autores obtiveram ótima correlação de seu índice, utilizando valores de glicemias e insulinas no jejum e a técnica de *clamp* ($r = 0,78$; $p < 0,001$). Os valores das duas variáveis sofreram uma transformação logarítmica para normalizar a grande variabilidade dos valores, principalmente da insulina, permitindo a obtenção de um índice de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{HOMA1-}\% \text{B} = \frac{\text{Insulina (mU/}\ell\text{)} \times 20}{\text{Glicemias (mmol/}\ell\text{)} - 3,5}$$

A obtenção deste índice confirma a tendência universal de buscar um método simples e adequado para estudos populacionais e possivelmente para a prática clínica.

Na amostra que o QUICKI foi desenvolvido, os valores médios para indivíduos não obesos, obesos e para os diabéticos foram de $0,382 \pm 0,007$; $0,331 \pm 0,010$ e $0,304 \pm 0,007$, respectivamente. O QUICKI apresenta boas correlações com marcadores da SM discriminando satisfatoriamente diferentes estados de RI, como graus de obesidade e tolerância à glicose.

■ *Teste de tolerância oral à glicose*

Os primeiros testes para avaliação da SI utilizavam o teste de tolerância oral à glicose (TTOG), um teste relativamente simples que estima a SI a partir de uma ativação da homeostasia glicose-insulina. Atualmente, o TTOG representa uma importante ferramenta para o diagnóstico do DM. O teste convencional consiste na ingestão oral de 75 g de glicose em 5 min, com determinações da glicose e insulina a cada 15 min ou 30 min, durante 2 h ou 3 h, sendo realizado após um jejum noturno de 8 h a 12 h.

A razão entre glicemia e insulinemia em termos absolutos ou considerando o incremento sobre o basal é calculada para cada ponto da curva e também para toda a curva (área sobre a curva). Quanto menor o incremento na glicose por unidade de insulina, mais sensível será o indivíduo testado. Durante muitos anos, vários investigadores consideraram a razão insulina/glicose ou o D insulina/D glicose como um valioso teste para avaliação da SI.

Matsuda e DeFronzo desenvolveram o índice de sensibilidade à insulina composta (ISI_{comp}) com o objetivo de viabilizar o cálculo da SI a partir do TTOG. No estudo de validação do índice, conduzido com amostra de tamanho considerável, composta por indivíduos com variados graus de tolerância à glicose e de DM2, foi identificada correlação forte e altamente significante com o *clamp* euglicêmico ($r = 0,73$, $p < 0,0001$). Para o cálculo do ISI_{comp} utiliza-se a seguinte fórmula:

$$ISI_{comp} = \frac{10.000}{\sqrt{(G_b \times I_b) \times (G_m \times I_m)}}$$

em que 10.000 representa uma constante, permitindo a obtenção de valores entre 0 e 12; G_b e I_b correspondem às glicemias e insulinemias basais pré-carga de glicose; e G_m e I_m , às concentrações médias da glicemia e insulinemia durante o teste.

Vários problemas estão relacionados com a interpretação dos índices

glicose/insulina (G/I) ou insulina/glicose (I/G). Em primeiro lugar, o TTOG é intrinsecamente pouco reproduzível, com variações chegando de 25% a 30%. Segundo, a absorção de glicose pelo trato digestório varia consideravelmente entre indivíduos normais. Além disso, a própria sobrecarga de glicose pode induzir variados graus de supressão na produção hepática de glicose, bem como pode induzir a sua própria metabolização. Assim, torna-se impossível estimar com precisão o consumo de glicose induzido pela insulina. Outro ponto é que as variáveis estudadas (insulina e glicose) nos índices estão em constante mudança durante o teste por efeitos dos hormônios do eixo enteroinsular, pelo consumo de glicose dependente de insulina e pela variação de produção de insulina por uma glicose variável. Estes fatores tornam a avaliação dos índices G/I e I/G de difícil interpretação após a sobrecarga de glicose.

■ *Teste de tolerância à glicose intravenosa com amostras frequentes (Técnica do Modelo Mínimo ou Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test – FSIVGTT)*

Bergman *et al.*, em 1979, desenvolveram um modelo matemático para estimar a SI a partir da injeção intravenosa de insulina. Composto por duas equações, tal modelo ficou mais conhecido como análise do modelo mínimo da cinética da glicose e da insulina, e vem sofrendo sucessivas modificações para a obtenção de índices mais aprimorados de avaliação da RI. O desaparecimento (*clearance*) da glicose do plasma é dependente de três processos: a resposta secretória de insulina, a habilidade da glicose em induzir seu próprio metabolismo, em termos de captação pelos tecidos ou supressão da produção de glicose pelo fígado, e a capacidade da glicose em induzir sua metabolização e inibir a liberação de mais glicose pelo fígado. O ISI representa a *clearance* de glicose por unidade de insulinemia plasmática (ISI é expresso em unidades por minuto por uU/mℓ). Em uma simulação de computador, são colocadas as concentrações de insulina durante o teste em um programa específico que permite recriar a variação de glicemias observadas determinando a SI. No site da WinSAAM (www.research.vet.upenn.edu/currentprojects/diabetesglucosemetabolism) encontra-se um programa para cálculo da ISI.

O teste é realizado às 8 h, após um período de jejum de 10 h a 12 h. É colocado um cateter na veia antecubital para coleta das amostras. Após as coletas basais de sangue (tempos -20 min, -10 min e 0 min), é injetada glicose intravenosa na dose padronizada

de 300 mg/kg de peso corporal em bolo durante 1 minuto. Nos 240 min subsequentes são coletadas mais amostras nos tempos 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 19, 22, 24, 27, 30, 40, 50, 70, 120, 150, 180, 210 e 240 min. Várias modificações vêm sendo propostas ao modelo inicial visando simplificá-lo e torná-lo menos dispendioso com menos amostras, ou aumentando a resposta insulínica “tardia” através da injeção de tolbutamida (secretagogo de insulina), ou mesmo de insulina, aos 20 min a partir do basal.

Após a infusão da glicose em bolo, a glicemia alcança picos elevados e posteriormente começa a cair. A insulina, liberada em resposta ao aumento da glicemia, acelera o declínio desta a uma taxa dependente da concentração e da ação insulínica. Assim, a extensão na qual uma dada concentração periférica de insulina acelera o *clearance* de glicose é o reflexo da SI.

Embora este modelo seja eficiente em extrair um ISI preciso em indivíduos normais, há maior variabilidade de resposta em indivíduos diabéticos. As virtudes deste método referem-se a sua relativa simplicidade, menores custos quando comparado ao *clamp*, baixo risco de efeitos colaterais como hipoglicemia, quando não se utiliza o protocolo com infusão de insulina e, principalmente, há a possibilidade de estudar a primeira e a segunda fases de secreção de insulina. Além do mais, como a musculatura esquelética e o tecido adiposo são os principais tecidos responsáveis pelo retorno dos níveis glicêmicos próximos aos valores pré-teste, o ISI representa, principalmente, um reflexo da RI periférica.

Algumas desvantagens são evidentes, como a impossibilidade de utilização do teste em diabéticos tipo 1 ou mesmo em tipo 2 com deficiência intensa na produção de insulina. Além disso, questões técnicas mais elaboradas também estão presentes: o ISI inclui possíveis erros de avaliação de glicose injetada em conjunto com glicose endogenamente produzida. Assim, o FSIVGTT pode superestimar a SI em 30%. Esse problemas podem ser evitados com o uso de glicose radioativamente marcada, mas onerando e retirando a característica de simplicidade do método. Outra questão relevante diz respeito à utilização do protocolo modificado, que envolve a infusão de insulina, podendo causar redução acentuada na glicemia, com consequente resposta dos hormônios contrarreguladores à hipoglicemia, o que, ao final, pode levar a uma subestimação dos valores de ISI. Vários estudos têm comparado o FSIVGTT com

clamp, encontrando correlações tanto pobres quanto excelentes. Ascaso *et al.*, em um estudo conduzido com indivíduos adultos metabolicamente saudáveis, identificaram como valor de referência para RI um ISI abaixo de $2,1 \times 10^4 \text{ mU}^{-3} \text{ A}^{-1} \text{ min}^{-1}$, referente ao percentil 25.

► Métodos diretos

■ Teste de tolerância à insulina (Kitt)

A primeira técnica desenvolvida para avaliar a SI de forma direta *in vivo* foi o teste de tolerância à insulina. O método mais frequentemente utilizado na atualidade é a injeção em bolo de 0,1 U/kg de insulina regular, sendo avaliada a taxa de decaimento da glicose, ao longo de 15 min, após a injeção de insulina, nos tempos: -5, 0, 3, 5, 7, 10 e 15 min. Esta queda da glicose é determinada por dois fatores: supressão da produção hepática de glicose e estímulo à captação de glicose pelos tecidos insulinossensíveis. A interpretação do Kitt baseia-se na premissa de que quanto mais rápida e intensa for a queda da glicose, mais sensível o indivíduo é à insulina. O índice corresponde à queda da glicose expressa em %/min. Quanto maior o Kitt, maior a SI. As principais críticas ao Kitt referem-se à possibilidade de ativação de uma resposta contrarregulatória pela hipoglicemia sobre hormônios que poderiam influenciar o desaparecimento da glicose, como glucagon, catecolaminas e hormônio de crescimento. No entanto, essa resposta contrarregulatória, em geral, aparece apenas de 15 min a 20 min após a injeção da insulina. Assim, a queda da glicose observada nos primeiros 15 min após o início do teste reflete a captação de glicose pelos tecidos induzida pela insulina, bem como a inibição da liberação de glicose pelo figado. As altas correlações encontradas entre o Kitt e *clamps* euglicêmicos e hiperglicêmicos indicam uma possível utilização deste método em pesquisa clínica com relativa segurança e acurácia. Contudo, o risco de hipoglicemia permanece como um problema potencial inerente ao teste, principalmente em indivíduos saudáveis quanto à SI. Para tentar contornar este inconveniente, há a opção da dose convencional de insulina por 0,05 U/kg. O Kitt tem se mostrado útil na avaliação da RI em um amplo espectro de pacientes, de acordo com variados graus de peso e tolerância à glicose e no seguimento de pacientes após emagrecimento maciço induzido por procedimentos cirúrgicos bariátricos (cirurgia antiobesidade).

■ Teste de supressão de insulina

Um método ideal de investigação deveria permitir a avaliação da RI em um organismo como um todo com exposição dos tecidos a estímulos hiperinsulinêmicos semelhantes. Para atingir este objetivo, Shen *et al.* desenvolveram a técnica de infusão quádrupla, ou teste de supressão da insulina. O objetivo do teste é observar o consumo de glicose injetada a partir de um nível fixo de hiperinsulinemia. Para suprimir a secreção endógena de insulina utiliza-se a infusão de epinefrina, seu potente inibidor. A epinefrina também estimula a liberação de glicose pelo fígado, tornando necessário seu bloqueio. Assim, concomitantemente, é injetado propranolol para bloquear a ação adrenérgica sobre o fígado na tentativa de neutralizar a produção endógena de glicose e, a partir deste momento, são injetadas doses fixas de glicose e insulina. As subsequentes hiperglicemias e hiperinsulinemias produzem inibição completa da produção hepática de glicose, enquanto a hiperinsulinemia também inibe a secreção de insulina. Com a infusão de insulina a uma velocidade fixa, chega-se um nível estável de insulina (em inglês: *steady-state plasma insulin* – SSPI). Como não há produção endógena de glicose, o nível estável de glicose (em inglês: *steady-state plasma glucose* – SSPG) fornece uma medida da capacidade da insulina em estimular o consumo de glicose infundida. Durante o teste, após 120 min da infusão quádrupla, a glicose é dosada a cada 5 min ou 10 min, visando identificar e caracterizar o SSPG. Assim, quanto maior o SSPG, maior a RI terá o indivíduo. Essa metodologia serviu de base aos clássicos trabalhos de Reaven *et al.* na caracterização da RI na obesidade e no diabetes, e consequente descrição da síndrome X, conforme sua preferível denominação para a SM. Em um de seus trabalhos, os autores encontraram correlação muito forte entre o teste de supressão de insulina e o *clamp* euglicêmico ($r = 0,93$).

Várias críticas têm sido feitas sobre a imprecisão dos efeitos da epinefrina e do propranolol sobre a ação da insulina e a supressão por completo da produção hepática de glicose, principalmente em indivíduos intolerantes à glicose ou diabéticos. Nas situações em que a produção hepática de glicose não for totalmente suprimida, o SSPG é proporcional à produção remanescente de glicose hepática e a RI será superestimada. Apesar disso, o teste de supressão de insulina contém não só um forte significado histórico, mas também continua a ser utilizado na prática de pesquisa, principalmente em sua forma modificada com a utilização de somatostatina no lugar da epinefrina,

evitando, assim, os riscos cardiovasculares da sobrecarga adrenérgica.

■ *Técnica do clamp*

O desenvolvimento e a aplicação da técnica do *clamp* de glicose são, de fato, o maior avanço no estudo *in vivo* da RI. Essa técnica permite ao investigador examinar a SI tissular, tanto em músculo como em figado, além da resposta de célula β à glicose em situações de constância de glicemia e insulinemia. Nos seres humanos, há um mecanismo de *feedback* entre a glicemia plasmática e a secreção pancreática de insulina. Qualquer mudança em uma dessas variáveis provocará uma mudança oposta na outra. Diante de um complexo mecanismo de interação de ação e secreção de insulina em função da variação da glicemia, tornava-se importante a presença de um modelo no qual as duas variáveis (glicose e insulina) pudessem ser manipuladas independentemente.

Andres *et al.*, em 1966, foram os pioneiros em trabalhar com a técnica de *clamp*. Naquela época, esses autores perceberam as limitações dos testes disponíveis para avaliação da SI, principalmente no que diz respeito à baixa reprodutibilidade dos mesmos. Posteriormente, DeFronzo *et al.*, em 1979, desenvolveram a técnica do *clamp* de glicose com suas duas principais variações. A primeira diz respeito ao *clamp* hiperglicêmico, que permitia examinar a resposta secretória de insulina à glicose e quantificar o consumo do organismo como um todo sob condições constantes de hiperglicemia. A segunda variação é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, que permite a mensuração da captação total de glicose em resposta a uma hiperinsulinemia fixa.

A determinação da SI pelo *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é baseada no conceito de que em condições constantes nos níveis de glicemia e hiperinsulinemia, a quantidade de glicose consumida pelos tecidos seria igual à quantidade de glicose infundida durante um teste no qual a glicemia é mantida dentro de limites constantes e normais. Na prática, se um indivíduo é relativamente resistente à insulina, será necessário infundir menores quantidades de glicose para uma determinada quantidade de insulina, de modo a se atingir a euglicemia. Por outro lado, se o indivíduo é relativamente sensível à insulina, maiores quantidades de glicose serão necessárias para alcançar a euglicemia. O teste pressupõe a completa supressão da produção

hepática de glicose, que também pode ser quantificada independentemente pela infusão concomitante de glicose marcada radioativamente.

O resultado do *clamp* euglicêmico é expresso pelo valor de M, que representa a quantidade total de glicose que está sendo metabolizada pelo corpo, sendo seu valor expresso em mg/kg/min. Na publicação original de DeFronzo *et al.*, o valor de M foi calculado com base na média de períodos de 20 min, a partir da seguinte equação:

$$M = GIR - SC - UC$$

em que GIR corresponde à taxa de infusão de glicose (*glucose infusion rate*); SC à correção espacial (*space correction*) – uma vez que o valor de M é calculado apenas para períodos de 20 min, essa correção permite que as concentrações plasmáticas no início e ao final também sejam computadas; e UC à perda urinária de glicose (*urinary glucose loss*).

A variante euglicêmica hiperinsulêmica constitui o padrão-ouro para a avaliação da ação da insulina segundo recente consenso da American Diabetes Association (ADA). A maior vantagem desta técnica é a superação das limitações discutidas previamente. As principais deficiências dos outros métodos são:

- Falência em prover uma medida quantitativa do metabolismo de glicose mediado por insulina
- Inabilidade em definir os locais de RI (fígado, tecido adiposo, músculo)
- Inabilidade em separar a contribuição da glicemia *per se* em induzir a sua utilização tissular e suprimir a produção hepática de glicose.

O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico consegue superar todas estas possíveis fontes de erros de interpretação dos dados obtidos. Além do mais, por apresentar um coeficiente de variação em torno de 10%, ele é em um teste reproduzível da medida da SI. Contudo, alguns autores questionam o fato de a SI ser medida somente *nosteady-state*, ou seja, o teste não reflete condições dinâmicas realísticas, tais como as que ocorrem após as refeições.

Em contrapartida, o *clamp* hiperglicêmico é um teste ainda pouco ou subutilizado que representa uma ferramenta valiosa para a avaliação concomitante da SI e da secreção de insulina sob condições constantes de hiperglicemia. O teste de *clamp*

hiperglicêmico consiste em um período de controle basal, seguido da infusão de glicose em bolo para elevar abruptamente a glicemia a um valor alvo, com posterior infusão contínua de glicose para manter o *plateau* hiperglicêmico preestabelecido. A hiperglicemia estimula a secreção bifásica de insulina. No *clamp* hiperglicêmico a SI é calculada dividindo a taxa de infusão de glicose média durante a última hora do teste pela concentração plasmática de insulina durante o mesmo período. A taxa de infusão de glicose, sob condições constantes de hiperglicemia, representa a quantidade de glicose metabolizada pelos tecidos desde que a produção endógena de glicose esteja supressa. A sensibilidade assim calculada tem mostrado elevada correlação com o mesmo parâmetro obtido no teste de *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico.

Considerações finais

A RI, embora francamente estudada e reconhecida, ainda não dispõe de um método de investigação laboratorial que preencha todos os requisitos para que seja universalmente aceito e utilizado.

O método ideal de investigação da RI deveria preencher os seguintes critérios:

- Valores obtidos com razoável esforço, em um tempo limitado e com risco mínimo para o paciente
- Medida suficientemente precisa para comparar a RI entre indivíduos
- Medida podendo ser obtida independentemente da glicemia na qual está sendo obtida (em hipo, normo ou hiperglicemia)
- Dados obtidos dentro da faixa fisiológica de ação insulínica
- Possibilidade de *insight* sobre os mecanismos celulares responsáveis pela SI
- Baixo custo
- Possibilidade de aplicação clínica.

A nosso ver, nenhum método preenche todos esses critérios. Embora a importância de cada critério exposto possa variar de acordo com a proposta da avaliação, métodos simples como o HOMA e o QUICKI ganham cada vez mais adeptos na literatura científica mundial talvez por serem não apenas factíveis, mas também passíveis de utilização na prática clínica.

Todos os métodos de avaliação da RI discutidos neste capítulo têm vantagens e limitações. Nós acreditamos que o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico realmente fornece a mais pura e reproduzível informação sobre a ação tissular da insulina. Esta técnica permite examinar as contribuições individuais do fígado e dos tecidos periféricos na metabolização da glicose induzida pela insulina. Além disso, pode ser combinado com outras técnicas, como calorimetria indireta, estudos com radioisótopos etc., para examinar uma infinidade de aspectos relacionados com a homeostasia da glicose.

As maiores desvantagens do *clamp* são os custos envolvidos em sua realização, como bombas de infusão, aparelho de análise instantânea de glicose, bem como a necessidade de pessoal altamente especializado e treinado para sua realização.

É importante salientar que as outras técnicas discutidas permitem avaliar indivíduos em diferentes condições de gravidade de RI. Além disso, as técnicas apresentam boas correlações com o padrão-ouro, o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Em geral, esses métodos são mais baratos e de maior facilidade de realização, sendo possível a utilização em larga escala para caracterizar a RI em grandes grupos de indivíduos. A escolha de um método para avaliação da RI dependerá das condições logísticas de cada centro de estudo, ou mesmo das condições de trabalho individual de um pesquisador ou clínico. A utilização de qualquer método laboratorial de avaliação de RI na prática clínica em diabetologia ou metabologia ainda é motivo de debates e um vasto campo a ser explorado.

Bibliografia recomendada

- American Diabetes Association. Conference development on insulin resistance. *Diabetes Care*. 1998; 21:310-4.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care*. 2008; 31(Suppl 1):55-60.
- Andres R, Swerdlow R, Pozefsky T, Coleman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In: Skeggs LT J (Ed.). *Automation in analytical chemistry*. New York: Mediad; 1966. p. 486-91.
- Argoud GM, Schade DS, Eaton RP. Underestimation of hepatic glucose production by radioactive and stable tracers. *Am J Physiol*. 1987; 252:606-15.
- Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insuli-

resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care.* 2003; 26(12):3320-5.

Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultatior European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999; 16:442-3.

Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity *in vivo*. *Endocrine Rev.* 1985; 6:45-85.

Bergman RN. Lilly lecture. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes.* 1989; 38:1512-27.

Bonadonna R, Groop L, Kraemer N, Ferranini E, Del Prato S, DeFronzo R. Obesity and insulin resistance in humans: a dose response study. *Metabolism.* 1990; 39:452-9.

Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, Cognati A, Muggeo M. Estimates of *in vivo* insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68:374-8.

Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauri T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000; 23:57-63.

Brehm A, Roden M. Glucose clamp techniques. In: Roden M. Clinical diabetes research – methods and techniques. Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons. p. 43-76, 2007.

Brehm A, Thomaseth K, Bernroider E, Nowotny P, Waldhäusl W, Pacini G, Roden M. The role of endocrine counterregulation for estimating insulin sensitivity from intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(6):2272-8.

Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes.* 2005; 54:1914-25.

Cobelli C, Pacini G, Toffolo G, Sacca L. Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance from minimal model: new insights from labeled IVGTT. *Am J Physiol* 1986; 250:E591-E598.

Davis SN, Monti L, Piatti PM, Moller N, Ng L, Coppack S, May M, Brown M, Orskov H, Alberti KGMM. Estimates of insulin action in normal, obese and NIDDM man: comparison of insulin and glucose infusion test, CIGMA, minimal model and glucose clamp techniques. *Diabetes Res Clin Pract.* 1993; 23:1-18.

DeFronzo R, Ferranini E, Hendler R, Felig P, Wharen J. Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. *Diabetes.* 1983; 32:35-45.

- DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237: E214-E23.
- DeFronzo RA, Binder C, Wahren J, Felig P, Ferranini E, Faber OK. Sensitivity of insulin secretion to feedback inhibition by hyperinsulinemia. *Acta Endocrinol.* 1981; 93:81-6.
- DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes.* 1979; 28:1095-1101.
- DeFronzo RA. Lilly lecture. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusor responsible for NIDDM. *Diabetes.* 1988; 37:667-87.
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1992; 35:389-97.
- DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14:173-94.
- Elahi D. In praise of the hyperglycemic clamp. A method for assessment of betacell sensitivity and insulin resistance. *Diabetes Care.* 1996; 19(3):278-86.
- Ferranini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* 1991; 34:416-22.
- Finegood DT, Hramiak IM, Dupre J. A modified protocol for estimation of insulin sensitivity with the minimal model of glucose kinetics in patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70:1538-49.
- Foley JE, Chen YD, Lardinois CK, Hollenbeck CB, Liu GC, Reaven GM. Estimates *in vivo* insulin action in humans: comparison of the insulin clamp and the minimal model techniques. *Hormone Metabol Res.* 1985; 17:406-9.
- Gelding SV, Robinson S, Lowe S, Nithyananthan R, Johnston DG. Validation of the low dose short insulin tolerance test for evaluation of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 40(5):611-5.
- Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMAIR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 72(2): 219-20.
- Geloneze B, Rodovalho-Geloneze S, Parisi C, Pícolo M, Repetto EM, Tambascia MA. Standardization of insulin tolerance test (ITT) in Brazilian population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000; 50(Suppl 1): S102.
- Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA. The insulin tolerance test in severely obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res.* 2001; 9:763-9.
- Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz E *et al.* HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metaboli

syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009; 53(2):281-7.

Ghirighello MT, Vieira JG, Tachibana TT, Ferrer C, Maciel RM, Amioka PH Hauache OM, de Oliveira CH, Khawali C, Reis AF. Distribution of HOMA-IR in Brazilian subjects with different body mass indexes. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006; 50(3):573-4.

Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. Diabetes. 1981; 30(5):387-92.

Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. J Pediatr. 2004; 144(1):47-55.

Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Haneda K, Kikkawa R, Shigeta Y, Abe H. Glucose insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab. 1977; 45:1124-7.

Hollenbeck CB, Chen N, Chen Y-DI, Reaven GM. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. Diabetes. 1984; 33:460-3.

Katz A, Nambi SS, Mather K. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI): simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:2402-10.

Kissebah AH. Insulin resistance in visceral obesity. Int J Obes. 1991; 15:109-15.

Krudys KM, Kahn SE, Vicini P. Population approaches to estimate minimal mode indexes of insulin sensitivity and glucose effectiveness using full and reduced sampling schedules. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006; 291(4):716-23.

Laakso M, Sarlund H, Salonen R, Suhonen M, Pyorala K, Salonen JT, Karhapaa P. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. Arteriosclerosis Thromb. 1991; 11:1068-76.

Lansang MC, Williams GH, Carroll JS. Correlation between the glucose clamp technique and the homeostasis model assessment in hypertension. Am J Hypertens. 2001; 14(1):51-3.

Lee S, Choi S, Kim HJ, Chung YS, Lee KW, Lee HC, Huh KB, Kim DJ. Cutoff Value of Surrogate Measures of Insulin Resistance for Metabolic Syndrome in Korean Non-diabetic Adults. J Korean Med Sci. 2006; 21(4):695-700.

Levine R. Diabetes: the pancreas and insulin, retrospective view. Can J Biochem. 1979; 57:447-54.

Levine R. The endocrine pancreas, past and present. Adv Exp Med Biol. 1979; 124:1-

13.

- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998; 21(12):2191-2.
- Luzi L, Barret EJ, Groop LC, Ferranini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low dose insulin therapy in glucose metabolism in diabetic ketacidosis. *Diabetes*. 1988; 37:1470-7.
- Manley SE, Stratton IM, Clark PM, Luzio SD. Comparison of 11 human insulin assays: implications for clinical investigation and research. *Clin Chem*. 2007; 53(5):922-32.
- Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care*. 1999; 22:1462-70.
- Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Trecher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985; 28:412-9.
- Mitrakou A, Vuorinen-Markkola H, Raptis G, Toft I, Mokan M, Strumph Pet al. Simultaneous assessment of insulin secretion and insulin sensitivity using a hyperglycemia clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(2):379-82.
- Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Relationship between fasting plasma insulin level and insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *Diabetes*. 1973; 22:507-13.
- Pacini G, Mari A. Assessment of insulin sensitivity from steady-state and dynamic tests. In: Roden M. Clinical diabetes research – methods and techniques. Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons. p. 27-41, 2007.
- Pereira JA, Lazarin MACT, Carvalho OMF, Pareja JC, Geloneze B, Chain E, Muscelli E. Evaluation of insulin sensitivity in morbid obese patients due to euglycemic hyperinsulinemic clamp. *Arq Bras Endocrinol*. 1999; 43(Suppl 2): S60.
- Pimenta WP, Santos ML, Cruz NS, Aragon FF, Padovani CR, Gerich JE. Brazilian individuals with impaired glucose tolerance are characterized by impaired insulin secretion. *Diabetes Metab*. 2002; 28(6 Pt 1):468-76.
- Pimenta WP, Santos ML, Cruz NS, Aragon FF, Padovani CR, Gerich JE. Insulin secretion, insulin sensitivity, and hepatic insulin extraction in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Braz J Med Biol Res*. 2003; 36(3):301-8.
- Powrie JK, Smith GD, Hennessy TR, Shojaee-Moradie F, Kelly JM, Sönksen PH, Jon RH. Incomplete suppression of hepatic glucose production in non-insulin dependent diabetes mellitus measured with [6,6- $^{2}\text{H}_2$]glucose enriched glucose infusion during hyperinsulinaemic euglycaemic clamps. *Eur J Clin Invest*. 1992; 22(4):244-53.
- Ratzman KP, Besch W, Witt S, Shulz B. Evaluation of insulin resistance during inhibition of endogenous insulin and glucagon secretion by somatostatin in non-obese

- subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 1981; 21:192-7.
- Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
- Reaven GM, Olefsky JM. Relationship between heterogeneity of insulin responses and insulin resistance in normal subjects and patients with chemical diabetes. *Diabetologia*. 1977; 13:201-6.
- Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE. Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alpha and beta adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia. *J Clin Invest*. 1979; 64:591.
- Roder ME, Schwartz RS, Prigeon RL, Kahn SE. Reduced pancreatic β -cell compensation to the insulin resistance of aging: impact on proinsulin and insulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(6):2275-80.
- Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM. Racial differences in insulin resistance and mid thigh fat deposition in postmenopausal women. *Obes Res*. 2002; 10(5):336-44.
- Saad M, Anderson R, Laws A, Watanabe R, Kades W, Chen Y-D, Pei D, Savage J, Bergman RN. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance: for the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 1994; 43:1114-21.
- Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest*. 1970; 49:2151-60.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 85(Suppl 4):36 p.
- Steil GM, Volund A, Kahn SE, Bergman RN. Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model: suitability for use in population studies. *Diabetes*. 1993; 42:250-6.
- Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biol Res Nurs*. 2007; 8(4): 305-18.
- Turner R, Holman RR, Matthews D, Hockaday TR, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentration in man. *Metabolism*. 1979; 28:1086-96.
- Vasques ACJ, Rosado LEFPL, Alfenas RCG, Geloneze B. Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(1): 32-9.

- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabet Care*. 2004; 27(6):1487-95.
- Ward WK, LaCava EC, Paquette TL, Beard JC, Wallum BJ, Porte D. Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia*. 1987; 30: 698-702.
- Yalow RS, Berson SA. Immunnoassay of endogenous plasma insulin in men. *Obes Res*. 1996; 4:583-600.
- Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 1986; 315:224-30.



Avaliação Clínica

PARTE 3

Capítulo 20 | Avaliação da Ingestão Alimentar e do Comportamento Alimentar

Capítulo 21 | Avaliação do Gasto Energético e da Oxidação de Substratos Energéticos

Capítulo 22 | Topografia do Tecido Adiposo | Da Lipodistrofia à Obesidade

Capítulo 23 | Avaliação do Paciente com Obesidade e Síndrome Metabólica

Capítulo 24 | Diagnóstico de Síndrome Metabólica no Adulto

Capítulo 25 | Aterosclerose e Síndrome Metabólica

Capítulo 26 | Avaliação da Obesidade na Infância e na Adolescência

Capítulo 27 | Síndromes Genéticas Associadas à Obesidade

Capítulo 28 | Síndromes Genéticas Causadoras de Resistência à Insulin

Capítulo 29 | Síndrome Metabólica na Infância e na Adolescência

Capítulo 30 | Avaliação da Obesidade no Idoso

Avaliação da Ingestão e do Comportamento Alimentar

Denise Machado Mourão e Josefina Bressan

Introdução

A avaliação do consumo alimentar é fundamentalmente indispensável no trabalho de acompanhamento nutricional, tanto no aspecto preventivo ao desenvolvimento da obesidade e das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como parte do programa de controle e “tratamento” dessa patologia tão séria e crescente na atualidade. Já é consenso na literatura que, dentre os fatores modificáveis ou controláveis, nesse contexto, a alimentação tem um papel de destaque, e sua avaliação é o indicador indireto mais utilizado para diagnosticar o estado nutricional e consequentemente o risco para a saúde do indivíduo e da população. Entretanto, para a realização de uma avaliação eficiente, é necessário conhecer diversas técnicas disponíveis, suas respectivas vantagens e desvantagens, assim como suas peculiaridades, principalmente no que diz respeito ao paciente obeso.

Este capítulo teve como principal objetivo apresentar alguns métodos relacionados tanto com a avaliação do consumo alimentar quanto com o controle da ingestão alimentar, e está subdividido em três partes principais:

- Investigações e avaliação do consumo alimentar (inquéritos alimentares)
- Métodos utilizados em pesquisa para avaliar os componentes do apetite
- Métodos utilizados para avaliar o padrão do comportamento alimentar.

Foram utilizados para a elaboração deste capítulo trabalhos publicados tanto nas bases de dados PUBMED, LILACS, Web of Science, ScienceDirect, HighWire Press, como também em capítulos de livros específicos da área de avaliação nutricional

atualizados no assunto. Os descritores utilizados foram *dietary intake*, *food consumption*, *nutrients*, *diet 24-h recall*, *obesity*, *week-end dietary intakes*, *nutrients*, *diet*, *random error*; *day-to-day variability*; *dietary or food intake methodology*; *biological markers*, *diet records*, *diet surveys*, *dietary or nutrition assessment*, *technology*, *informatics*, *mobile telephone*, *smartphone*, *food photograph*; assim como seus respectivos descritores em português.

Investigação do consumo alimentar

A determinação do consumo alimentar é uma tarefa difícil de ser realizada com exatidão, dada a grande variabilidade na ingestão de um indivíduo para outro, e até mesmo pela variação diária que ocorre com o mesmo indivíduo. Assim sendo, as determinações advindas de um hábito alimentar desestruturado, sem um padrão de rotina alimentar, são mais propensas a imprecisões.

De qualquer forma, quatro aspectos devem nortear a investigação do consumo alimentar:

- Obtenção do consumo de alimentos e bebidas, tanto atual quanto do habitual
- Monitoramento do padrão desse consumo, para avaliação de tendências ou mudança
- Relação desse padrão com as DCNT, especialmente a obesidade
- Fornecimento de dados para o planejamento das estratégias de ação no tratamento.

Com relação aos métodos disponíveis para a avaliação do consumo alimentar, é importante lembrar que ainda não existe um padrão-ouro nesta investigação e que, dentre os disponíveis na literatura e na prática clínica, todos apresentam vantagens e limitações. Sendo assim, considera-se o mais adequado aquele que atenda tanto às características individuais de cada paciente quanto aos objetivos específicos da investigação e dos recursos disponíveis para realização da mesma. Como exemplos de características individuais que devem ser observadas na escolha da técnica podemos citar, entre outros, nível socioeconômico, idade, sexo, escolaridade, tempo disponível para tal investigação.

Tem-se verificado que as distorções no autorrelato da ingestão alimentar parecem estar relacionadas mais fortemente com os seguintes aspectos:

- Sexo: as mulheres em geral sub-relatam seu consumo mais que os homens
- Idade: idosos apresentam maiores índices de falhas de memória
- Composição corporal: grande parte dos obesos subestima o consumo de alimentos calóricos
- Aspectos psicossociais: alguns indivíduos apresentam tendência de fornecer resposta mais aceitável ou desejável socialmente.

Além disso, existem as variações relacionadas com o dia a dia que afetam a ingestão alimentar, como a oposição entre dias da semana e final de semana, férias e feriados, as estações do ano, as festas sociais, e com fatores fisiológicos, como lactação, período menstrual. A Figura 20.1 apresenta uma categorização de componentes relacionados com o sub-relato da ingestão alimentar.

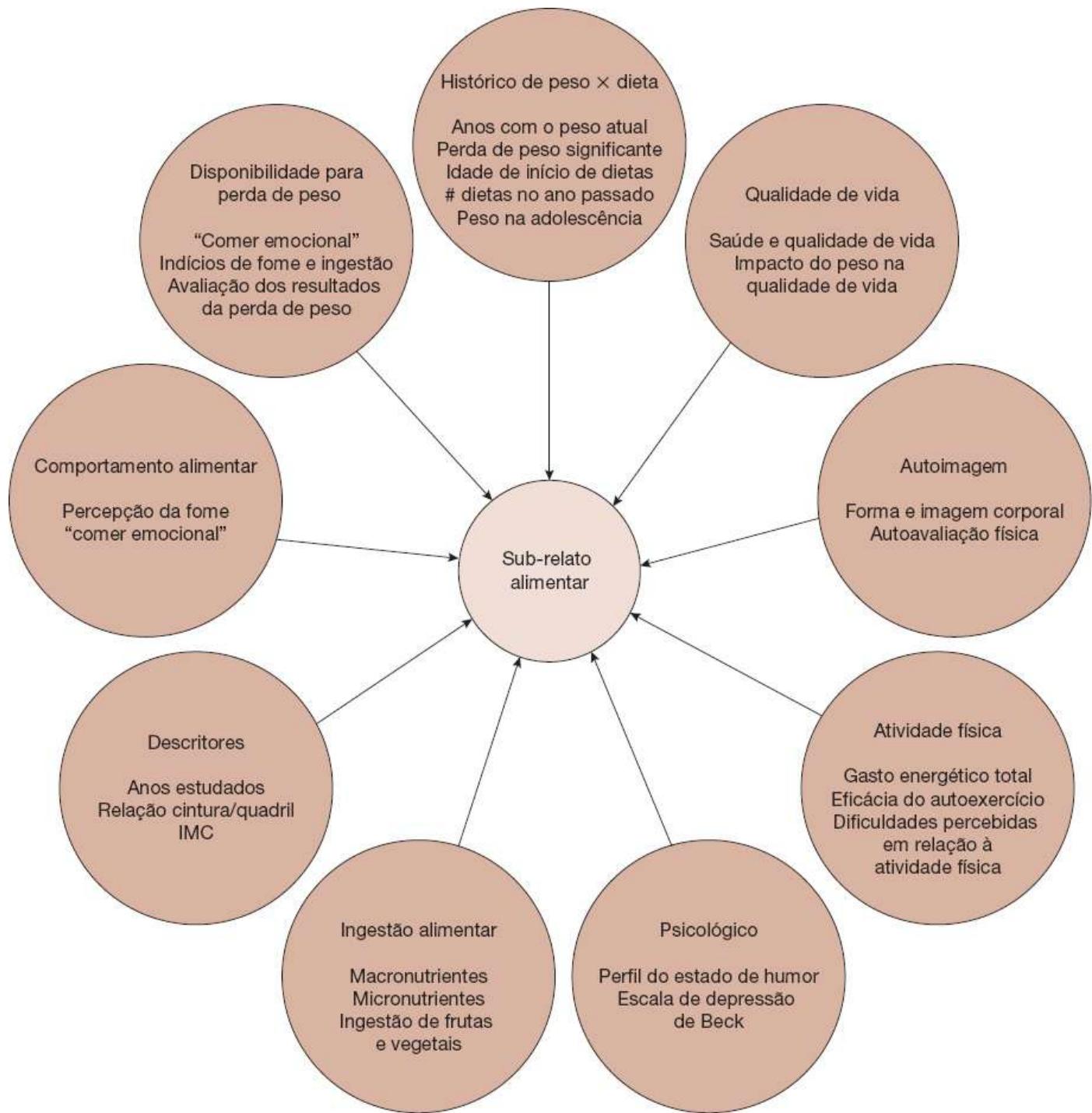


Figura 20.1 Categorização de componentes relacionados com o sub-relato da ingestão alimentar. Adaptada de Abbot *et al.*, 2008.

Dentre as técnicas mais utilizadas para a avaliação do consumo alimentar destacamos as seguintes:

- Questionário de frequência alimentar (QFA)

- Recordatório de 24 h (R24 h)
- Registro ou diário alimentar
- História alimentar
- Marcadores bioquímicos para avaliação do consumo alimentar.

► Questionário de frequência alimentar

O questionário de frequência alimentar (QFA) é um método que consiste em uma lista de alimentos e preparações predefinidos, na qual o entrevistado deve identificar a frequência do consumo. A estimativa da ingestão, nesse método, está mais relacionada com ingestão usual (consumo diário, semanal, mensal), porém pode também usar unidades de tempo relativas a períodos mais longos (quantas vezes ao ano). O QFA pode ser aplicado mediante entrevista pessoal ou pode ser autoadministrado. Porém, nesse caso, é fundamental que se faça a leitura dos itens e uma explicação detalhada do questionário antes que o entrevistado tente responder sozinho ao QFA, assessorando a obtenção de dados mais fidedignos.

Existem vários tipos de QFA, específicos por faixa etária, por exemplo, ou que podem conter inúmeros itens ou grupos de alimentos. Listas pequenas, em geral com menos de 50 alimentos, não avaliam corretamente o consumo alimentar, e listas muito extensas, com mais de 100 alimentos, podem gerar fadiga ou tédio ao entrevistado. Didaticamente, pode-se classificar o QFA em três categorias: (a) QFA qualitativo, no qual são coletados apenas dados qualitativos, sem mencionar o tamanho das porções, (b) QFA semiquantitativo, no qual o tamanho da porção de referência já é especificado e (c) QFA quantitativo, no qual há um espaço adicional para que se descreva o tamanho da porção de cada alimento incluído na lista.

Na prática clínica, verifica-se que a presença de porções médias de referência no questionário auxilia bastante o entrevistado a julgar se consome mais ou menos do que aquela porção, em medidas caseiras. As informações sobre a frequência de ingestão e o tamanho da porção possibilitam estimativa da ingestão de nutrientes. É considerado o mais prático e informativo método de avaliação em estudos que investigam a associação entre o consumo dietético e a ocorrência de desfechos clínicos, em geral relacionados com DCNT.

Dentre suas vantagens, o QFA é considerado um método de baixo custo e relativamente rápido, além de ser um excelente método para a obtenção do padrão alimentar ou para a identificação do consumo de nutrientes ou de alimentos específicos. Entretanto, os QFAs mais utilizados não oferecem detalhes quanto à quantidade consumida ou sobre o momento da ingestão. Além disso, pode haver uma subestimação se os alimentos de consumo habitual não estiverem presentes na lista. Dessa maneira, recomenda-se que, quando se optar pela utilização desse método, o questionário a ser usado seja escolhido segundo as características específicas do entrevistado ou grupo em questão, incluindo, por exemplo, alimentos regionais.

No caso de esse QFA específico ainda não existir, recomenda-se que seja elaborado com base nessas características, além de ser previamente testado e validado. O desenvolvimento de questionários mais curtos e desenhados especificamente para as necessidades do grupo ou público em questão é uma opção melhor que a dos QFA tradicionais. Outro ponto a ressaltar-se quanto ao uso do QFA é com relação à necessidade de o entrevistado recorrer a vários processos cognitivos no momento da aplicação do questionário. Por exemplo, quanto ao uso da memória passada, estimando a frequência e a quantidade de alimentos consumidos, fazendo cálculos para associar frequência à quantidade de alimentos. Dessa maneira, recomenda-se a averiguação da integridade desses aspectos antes da utilização do questionário.

Recentemente, Seleme *et al.* desenvolveram um QFA específico para adultos, o qual mostrou boa validade e reprodutibilidade para estimar o consumo da maioria dos nutrientes de adultos de São Paulo. Entretanto, nesse estudo, os autores ressaltam um maior cuidados na interpretação das estimativas de gordura poli-insaturada e folato.

No Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), o QFA foi utilizado para avaliar o consumo alimentar. Os autores verificaram que, embora o QFA não tenha a mesma acurácia dos métodos de registro alimentar diário, possibilita estimar razoavelmente o consumo habitual em um longo período de tempo, com alto custo-benefício, e torna possível a avaliação do consumo de nutrientes, alimentos e grupos de alimentos, além da identificação de padrões alimentares.

Apesar das várias limitações do QFA, seu uso pode auxiliar muito no diagnóstico do estado nutricional e no direcionamento de medidas de tratamento, quando utilizado em conjunto com outros métodos. O QFA pode contribuir de modo a complementar e

apurar a veracidade das informações obtidas por outros métodos, visto que sua aplicação exclusiva não é recomendada quando se objetiva avaliar qualitativamente a ingestão de nutrientes.

► Recordatório de 24 horas (R24 h)

Esse método consiste em quantificar todos os alimentos e bebidas ingeridos pelo indivíduo em um período prévio, geralmente de 24 h, ou, mais comumente, do dia anterior à entrevista, que demanda um entrevistador devidamente treinado, especialmente no questionamento dos detalhes das porções e preparações consumidas. Preferencialmente deve ser conduzido pessoalmente, mas também pode ser feito por telefone. Nesse método geralmente utiliza-se uma correlação de medidas caseiras que posteriormente serão transformadas em gramas de alimento consumido.

No formulário em que são feitas as anotações devem constar horário em que o alimento foi consumido, local, alimentos ou bebidas consumidos, tipo de preparação, se possível, no caso dos alimentos industrializados, a marca comercial, as quantidades utilizadas, e outras informações pertinentes, como se é *light*, *diet*, enriquecido com folato etc. Recomenda-se, ainda, que no momento da entrevista, quando feita pessoalmente, o profissional utilize também álbuns de fotografias, modelos tridimensionais de alimentos ou de medidas caseiras, facilitando a descrição precisa sobre o tamanho e o volume da porção consumida pelo indivíduo.

A qualidade da informação coletada dependerá da memória e da cooperação do paciente, assim como da capacidade do profissional de estabelecer um canal de comunicação do qual obtenha o conhecimento por meio do diálogo. No entanto, o questionamento de acontecimentos cronologicamente sequenciados poderá ajudar na recordação. Dessa maneira, o entrevistador poderá usar vários artifícios que auxiliam o resgate da memória dos acontecimentos passados durante a conversa, como o horário em que o paciente acordou ou foi dormir ou a rotina de trabalho. Essa habilidade de colocação das perguntas por parte do profissional é de fundamental importância, pois auxilia o entrevistado a recordar pequenos detalhes que poderiam ser ignorados ou esquecidos facilmente, como no caso das pequenas refeições ou “beliscadas”.

Um dos pontos fundamentais dessa técnica é o bom funcionamento da memória, influenciada, entre outros fatores, pela inteligência, pelo humor, pela atenção, pela

compreensão da importância da informação e pela frequência da exposição. Por causa da importância da memória na sua utilização, desaconselha-se esse método no caso de pacientes que apresentam algum tipo de deficiência cognitiva. Da mesma maneira, ele não é recomendado para idades extremas ou quando se requer que um responsável ou cuidador relate a informação. Estima-se que crianças a partir de 12 ou 13 anos possam responder a entrevistas com precisão, sem ajuda de adultos.

Apesar de esse método ser utilizado especialmente para avaliar a ingestão atual, já foi estabelecido que uma única aplicação não é capaz de estimar o consumo habitual, limitação que se deve à elevada variabilidade da ingestão de nutrientes em diferentes dias. Dependendo do dia da semana, a ingestão relatada pode ser atípica. Além disso, evidências indicam que muitos indivíduos sub-relatam sua ingestão, especialmente nesse método, tendência maior em mulheres, quando comparadas aos homens, e em indivíduos obesos. Jackson *et al.* verificaram que a utilização do R24 h por oito dias escolhidos aleatoriamente minimiza os erros e sub-relatos concernentes à ingestão alimentar em indivíduos com sobrepeso e obesos.

Uma das vantagens na utilização do R24 h é a sua rapidez; e o imediato período de recordação predispõe o entrevistado a uma participação mais efetiva. Além disso, o paciente não precisa ser alfabetizado e o método é o que menos propicia alteração no comportamento alimentar, desde que a informação seja coletada após o fato e com questionamentos adequados.

Ressalta-se, ainda, que, para avaliar a adequação do consumo alimentar, é preciso conhecer a dieta habitual, e não a atual, visto que os efeitos da ingestão inadequada, do excesso ou da deficiência não são constatados poucos dias após essa averiguação.

► Registro ou diário alimentar

Do mesmo modo que o R24 h, o registro ou diário alimentar recolhe informações sobre a ingestão atual de um indivíduo ou de um grupo populacional. Porém, nesse caso, o próprio indivíduo é o responsável pelo registro, anotando, em formulário específico para esse fim, tudo que for consumido ao longo de um ou mais dias.

O número de dias de registro depende do objetivo do investigador. Contudo, na prática, recomenda-se que esses registros sejam feitos pelo menos em três dias, não

consecutivos, dois deles preferencialmente de terça a sexta-feira e outro no sábado ou domingo. Em geral, para todos os métodos, evita-se, sempre que possível, a segunda-feira, pois parece ser o que apresenta mais influências e interferências decorrentes das alterações no consumo alimentar.

O registro da alimentação deve ser o mais detalhado possível, o que demanda que o indivíduo passe por um treinamento adequado antes de iniciar os registros. Recomenda-se mostrar, por exemplo, com recursos gráficos, como os detalhes do registro podem fazer diferença na estimativa e quantificação dos nutrientes ingeridos. Ao visualizar que 50 g do cereal da marca “x” diferem imensamente da marca “y”, tanto em termos quantitativos quanto qualitativos, há maior e melhor compreensão e, consequentemente, participação mais consciente do indivíduo ao fazer seus registros de modo mais adequado. Sequencialmente, utilizam-se no treinamento desses indivíduos utensílios culinários que auxiliam na melhor compreensão e diferenciação dos tamanhos das porções estimadas em medidas caseiras, com eventual uso de álbuns fotográficos de porções e modelos tridimensionais de alimentos. O treinamento adequado possibilita que o indivíduo comprehenda melhor por que é necessário registro tão detalhado e preciso, que inclua não somente o que comeu e quanto, mas, sempre que possível, a marca, forma de preparação, o tamanho mais aproximado da porção consumida etc.

Ressalta-se, ainda, que também outros detalhes devem ser anotados como adição de sal, açúcar, óleo e molhos, se a casca do alimento foi ingerida ou desprezada e também se o alimento ou bebida consumido era regular, *diet* ou *light*.

Uma das maiores vantagens desse método é que, ao registrar o consumo no momento em que ocorre, minimiza-se o viés da memória. No entanto, é importante lembrar que alguns indivíduos alteram o seu consumo alimentar por estarem sob avaliação, preferindo alimentos mais simples (para não ter que detalhar os ingredientes) e com porções já definidas (uma barra de cereal), evitando as idas aos restaurantes e diminuindo a frequência das refeições. Além disso, a percepção do que é uma dieta saudável pode fazer com que os indivíduos omitam alimentos considerados nutricionalmente pobres (*fast foods* e refrigerantes) ou superestimem o consumo de alimentos considerados bons (hortaliças e frutas) para saúde.

Apesar de suas limitações, os registros alimentares têm sido o método de preferência de muitos profissionais, visto que essas desvantagens podem ser

minimizadas com um bom treinamento e esclarecimento dos pacientes.

► História alimentar

É um método retrospectivo muito utilizado na prática clínica, especialmente na primeira consulta, também chamado de anamnese alimentar. Esse método avalia o consumo alimentar habitual durante um longo período (último mês ou ano), é composto por questionário detalhado e extenso que contém, entre outros elementos, informações sobre apetite, número de refeições, uso de suplementos e medicamentos, preferências, aversões e restrições alimentares, sintomas gastrintestinais (náuseas, vômito, disfagia, odinofagia, flatulência etc.), condições socioeconômicas, atividade física, mudanças passadas e recentes no peso corporal.

Realizado na forma de entrevista pessoal, apresenta como principal vantagem a descrição do consumo habitual com dados tanto quantitativos como qualitativos. Como desvantagens apresenta a memória do entrevistado, tempo de administração longo e o alto custo para checar e codificar as informações coletadas.

Outra peculiaridade desse método é que exige grande habilidade por parte do entrevistador, que deve ser altamente treinado para não influenciar as respostas do entrevistado, e demanda cooperação e capacidade de comunicação do entrevistado.

► Marcadores bioquímicos para avaliação do consumo alimentar

Marcadores bioquímicos (biomarcadores) são medidas ou dosagens de nutrientes específicos em fluidos, tecidos e excreções corporais que possibilitam, de maneira sensível e específica, demonstrar se o indivíduo apresenta deficiência, adequação ou possível intoxicação de determinado nutriente. Pela dificuldade na obtenção de dados mais exatos da quantidade de nutrientes ingerida, com os inquéritos dietéticos, tem aumentado muito o interesse na utilização de biomarcadores para avaliar a ingestão alimentar. Essas análises auxiliam e complementam os outros métodos, uma vez que têm maior acurácia, refletem a ingestão a longo prazo, não requerem memória e não sofrem interferências de erros sistemáticos.

Outra vantagem do uso desses marcadores é que possibilitam avaliar a biodisponibilidade do nutriente, o que não é mensurado por meio de outros inquéritos

dietéticos. Entretanto, é importante lembrar que a concentração de nutrientes nos tecidos e nos fluidos corporais pode ser afetada por vários fatores, como herança genética, tabagismo, consumo crônico ou moderado de álcool, atividade física, metabolismo, obesidade. Acrescenta-se, ainda, que algumas doenças, mesmo na forma subclínica, podem afetar os níveis dos marcadores bioquímicos.

A grande limitação de utilizar esses biomarcadores na investigação do consumo alimentar é quanto ao custo, pois, dependendo do nutriente ou metabólito, ele pode ser bem elevado.

Como já mencionado anteriormente, é possível alguns obesos apresentarem maior frequência de sub-relatos de alimentos nos inquéritos alimentares, em relação a indivíduos não obesos, denotando uma subestimativa das calorias totais ingeridas no dia, o que também parece ocorrer para alguns nutrientes específicos. Nesse aspecto, destaca-se a importância da utilização de biomarcadores na complementação da investigação do consumo alimentar. Um exemplo comum é a subnotificação de alimentos ricos em gordura e açúcar em comparação aos ricos em proteínas.

Um biomarcador bastante utilizado na investigação do consumo de glicídios é a hemoglobina glicosilada, que reflete as concentrações médias da glicose durante os últimos dois a três meses que precedem o exame. Na Tabela 20.1 estão descritos os principais biomarcadores de nutrientes utilizados em recomendações e avaliação nutricional.

Já é uma prática bastante comum a suplementação proteica, de vitaminas do complexo B, vitaminas A, D, C, ferro, cálcio, magnésio, zinco, em pacientes pós-bariátricos, especialmente nos primeiros meses do pós-operatório de técnicas que envolvam derivação intestinal. Entretanto, especialmente nesses indivíduos, observadas suas drásticas modificações fisiometabólicas e, consequentemente, alimentares, faz-se necessária a utilização de biomarcadores específicos para um melhor direcionamento no tratamento e sucesso na manutenção do peso perdido a longo prazo, sem que haja prejuízos das reservas corporais de alguns nutrientes.

Além disso, é importante o uso de biomarcadores na complementação da investigação do consumo alimentar em indivíduos obesos, especialmente devido a maior ocorrência de sub-relatos, uma vez que a comparação dos métodos anteriormente citados muitas vezes não produz resultados congruentes.

Tabela 20.1 Recomendação nutricional e biomarcadores de nutrientes utilizados em avaliação nutricional.

Nutrientes mg/dia	Recomendação nutricional			Biomarcadores
	Faixa etária (anos)	Mulheres	Homens	
Proteínas	0,8 a 1,0/kg de peso corporal por dia			Proteínas plasmáticas Índice de creatinina/altura Balanço nitrogenado Balanço nitrogenado + excreção urinária de 3-metil-histidina
Glicídios	50% do valor energético total (VET) diário, sendo recomendados 20 a 30 g de fibras/d (6 g solúveis)			Glicemia de jejum Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicosilada Frutosamina Curva glicêmica Glicose urinária
Lipídios	30 a 35% do VET < 7% do VET em ácido graxo saturado > 10% do VET em ácido graxo poli-insaturado > 20% do VET em ácido graxo monoinsaturado Colesterol – 300 mg/dia			Perfil lipídico Índice de Castelli
Vitamina A (μg/dia)	9 a 13 14 a 70	600 900	600 700	Retinol plasmático β-caroteno plasmático α-caroteno plasmático Licopeno plasmático Luteína plasmática
Vitamina D (mg/dia)	9 a 50 51 a 70 70	5 10 15	5 10 15	25-hidroxivitamina D [25(OH)D]plasmática
Vitamina E (mg/dia)	9 a 13 14 a 70	11 11	11 15	–
Vitamina K (μg/dia)	9 a 13 14 a 18 19 a 70	60 75 120	60 75 120	Tempo de protrombina Protrombina plasmática Vitamina K plasmática
				Tiamina urinária, no sangue total,

Tiamina (mg/dia)	9 a 13 14 a 18 19 a 70	0,9 1,0 1,1	0,9 1,2 1,2	plasmática ou em eritrócitos, atividade da transacetolase eritrocitária
Riboflavina (mg/dia)	9 a 13 14 a 18 19 a 70	0,9 1,0 1,1	0,9 1,3 1,3	Riboflavina urinária Atividade da enzima glutationa redutase eritrocitária
Niacina (mg/dia)	9 a 13 14 a 70	4 5	4 5	Atividade da enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) Ácido nicotínico na urina – N1- metilnicotinamida (NMN) e N ¹ - metil-2 piridona-5-carboxamida (2- piridona)
Piridoxina (mg/dia)	9 a 13 14 a 50 51 a 70	1,0 1,2 1,5	1,0 1,3 1,7	Piridoxina plasmática Xanturinato urinário após consumo de triptofano
Ácido pantotênico (mg/dia)	9 a 13 14 a 70	4 5	4 5	Ácido pantotênico urinário ou no sangue total
Cobalamina (μg/dia)	9 a 13 14 a 70	1,8 2,4	1,8 2,4	Cobalamina plasmática
Ácido fólico (μg/dia)	9 a 13 14 a 70	300 400	300 400	Folato em eritrócitos Folato plasmático ou sérico, homocisteína plasmática
Biotina (mg/dia)	9 a 13 14 a 18 19 a 70	20 25 30	20 25 30	Ligaçao com a avidina Antagonista da biotina
Vitamina C (mg/dia)	9 a 13 14 a 18 19 a 70	45 65 75	45 75 90	Vitamina C plasmática
Ferro	8			Ferritina, saturação de transferrina Receptor de transferrina, ferro sérico
Sódio	50 a 70 70	1.300 1.200	2.400	Sódio urinário
Cálcio	1.200			Estrôncio plasmático, concentração sérica do paratormônio

Fonte: Rosa et al., 2008.

Dessa maneira, recomenda-se o uso dos biomarcadores sempre que possível, especialmente quando há necessidade de uma investigação mais profunda e específica de algum(ns) nutriente(s). Eles são extremamente úteis na complementação da avaliação do consumo alimentar e proporcionam melhor direcionamento no tratamento clínico dos pacientes.

■ *Fontes de erros na avaliação do consumo alimentar*

Mesmo diante da complexidade da avaliação do consumo alimentar, advindo especialmente dos erros inerentes de cada método de investigação, é inegável sua contribuição na conduta do tratamento e na prescrição dietoterápica, especialmente tendo em vista todas as peculiaridades já mencionadas em relação ao paciente obeso. Todavia, Egashira *et al.* recomendam alguns cuidados essenciais para evitar as principais fontes de erros ao utilizar os métodos de avaliação do consumo alimentar supracitados:

- Monitorar a cooperação do entrevistado
- Treinar/padronizar o processo de entrevista
- Elaborar ou utilizar um instrumento de coleta adequado aos objetivos propostos
- Instruir o preenchimento de questionários ou registros com linguagem clara, de fácil compreensão e com exemplos de preenchimento
- Utilizar auxílio de medidas tradicionalmente utilizadas, modelos fotográficos, modelos tridimensionais de alimentos para estimar quantitativamente o consumo
- Utilizar informações confiáveis sobre conversão de medidas em gramas e de composição centesimal de alimentos
- Para alimentos ou preparações cujas informações não se encontram disponíveis em tabelas de composição centesimal, buscar informações nos rótulos, nos serviços de orientação ao consumidor das empresas, em receitas das preparações, em receitas padrão ou procedendo a análises bromatológicas em laboratório.

■ *Uso da tecnologia digital para mensurar a ingestão alimentar*

Em um contexto geral, para indivíduos que não apresentam grande variabilidade alimentar no dia a dia, a ingestão energética, de lipídios e carboidratos pode ser

relativamente bem estimada pelos métodos tradicionais de ingestão alimentar. Entretanto, vários micronutrientes e o consumo proteico ficam subestimados com a utilização desses métodos.

Atualmente, tem-se verificado o avanço das técnicas mencionadas anteriormente, aliadas ao uso da tecnologia dos dispositivos móveis, especialmente *smartphones* e *tablets*. Esse avanço tem se mostrado bem vantajoso, uma vez que os métodos tradicionais de coleta de dados referentes ao consumo alimentar requerem treinamento prévio dos indivíduos, além de demandarem certo tempo na rotina dos mesmos.

O uso dessas tecnologias vem despontado no cenário mundial como uma importante e promissora ferramenta de trabalho, a qual não só agiliza o processo, mas também proporciona maior confiabilidade dos dados, redução dos custos, retorno imediato, redução de uma sobrecarga na investigação tanto para o paciente quanto para o investigador por meio de automatização do processo.

Assim, tecnologias inovadoras têm sido pesquisadas para auxílio da investigação do consumo alimentar, incluindo métodos computadorizados como recordatório de 24 h autoadministrável, QFA, telefone celular ou assistente digital pessoal (PDA), métodos fotográficos, os quais têm se mostrado os mais precisos. O método remoto de fotografia de alimentos, por exemplo, consiste na utilização de telefones celulares equipados com câmera fotográfica e capacidade de transferência de dados e proporciona a medição precisa do consumo alimentar em tempo real, com baixo erro quando comparado a métodos de autorrelato da ingestão.

Dentre as várias vantagens dessas tecnologias, destaca-se o armazenamento digital dos dados, o qual diminui a possibilidade de deterioração ou perda do material coletado, bem como viabiliza sua consulta quantas vezes for necessário. Além disso, o banco de dados estruturado pode ser utilizado para investigar outras relações em análises futuras. Destaca-se, ainda, que, embora a aquisição de equipamentos como máquinas fotográficas ou filmadoras para registro da imagem do alimento represente um custo inicial maior que outros métodos de inquéritos dietéticos, sua reutilização em pesquisas posteriores dilui o investimento.

Assim, essas novas tecnologias têm se mostrado bastante promissoras quanto à precisão da avaliação do consumo alimentar. Entretanto, trabalhos adicionais são necessários tanto para o aprimoramento das tecnologias mencionadas bem como para o

desenvolvimento de novas ferramentas.

► **Métodos de determinação dos componentes do apetite**

■ **Diferenciação conceitual entre fome, apetite, saciação e saciedade**

Nesse ponto é necessário fazer algumas diferenciações conceituais para melhor compreensão do assunto. Dessa maneira, o termo *fome* refere-se a um forte desejo por alimento, que está associado a diversas sensações objetivas. As intensas contrações rítmicas do estômago, após várias horas sem alimento, são conhecidas como contrações da fome. Todavia, mesmo após remoção completa do estômago, ainda ocorrem as sensações psíquicas da fome, o que leva a pessoa à procura do alimento. O termo *apetite* é quase sempre utilizado com o mesmo sentido de fome. Porém, dois aspectos o diferenciam da fome: (1) apresenta menor intensidade que a sensação de fome propriamente dita, e (2) em geral, implica desejo de certos tipos de alimentos e não de qualquer nutriente. Esse termo é usado ainda para indicar a soma total dos processos que influenciam o consumo de alimentos. A Figura 20.2 mostra os principais fatores determinantes do apetite.

Fatores determinantes do apetite

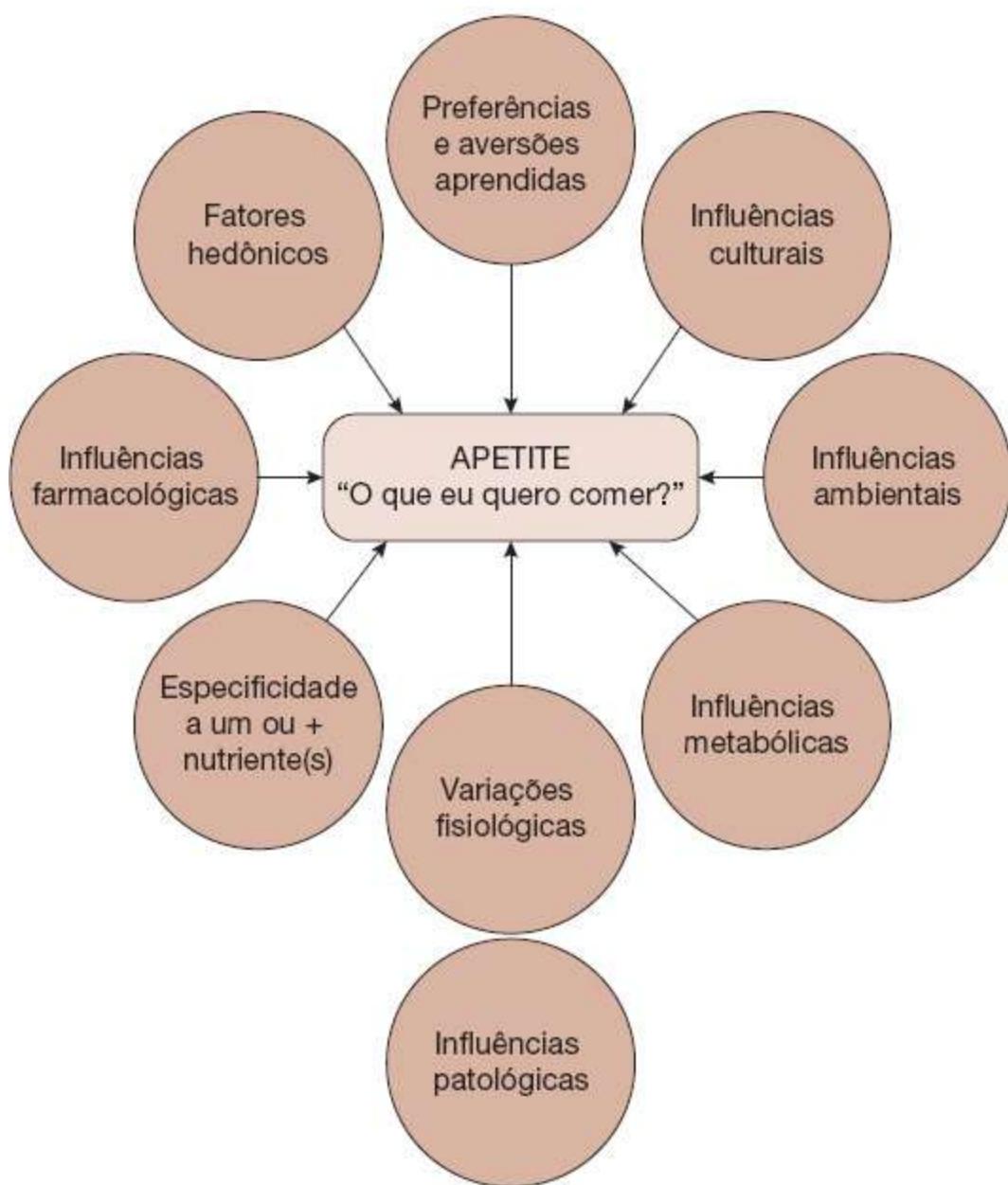


Figura 20.2 Fatores determinantes do apetite: (1) fatores hedônicos: odor, paladar, cheiro, textura; (2) preferências e aversões aprendidas: apetite não específico; (3) influências culturais: cultura/religião; (4) influências ambientais: temperatura/*marketing*/ambiente obesogênico; (5) influências farmacológicas: medicamentos anoréxicos; (6) variações fisiológicas; (a) influências metabólicas: requerimento calórico, níveis de neurotransmissores, hormônios; (b) influências de patologias: anorexia, diabetes, obesidade, câncer; (c) especificidade a um ou mais nutriente(s): NaCl.

Segundo Blundell, o apetite controla o tipo e a quantidade de alimento a ser ingerido. A fome determina quando e, até certo ponto, quanto de comida será ingerido, pode ser condicionada e é influenciada por estímulos fisiológicos e ambientais.

Atualmente aceita-se que o controle do apetite seja fundamentado em uma rede de interações que faz parte de um sistema psicobiológico e se divide em três níveis: eventos psicológicos (percepção da fome, desejo de comer, sensações hedônicas) e operações comportamentais (refeições, ingestão de energia e macronutrientes); eventos fisiológicos e metabólicos periféricos; e interações metabólicas e de neurotransmissores no cérebro. O apetite reflete a operação sincrônica de eventos e processos nesses três níveis (Figura 20.3). Eventos neurais desencadeiam e orientam o comportamento, mas cada ato deste envolve uma resposta no sistema fisiológico periférico que, por sua vez, é traduzida em atividade neuroquímica cerebral. Essa atividade cerebral representa a força de motivação para comer e a disposição de abster-se da alimentação. Assim, é importante ressaltar:

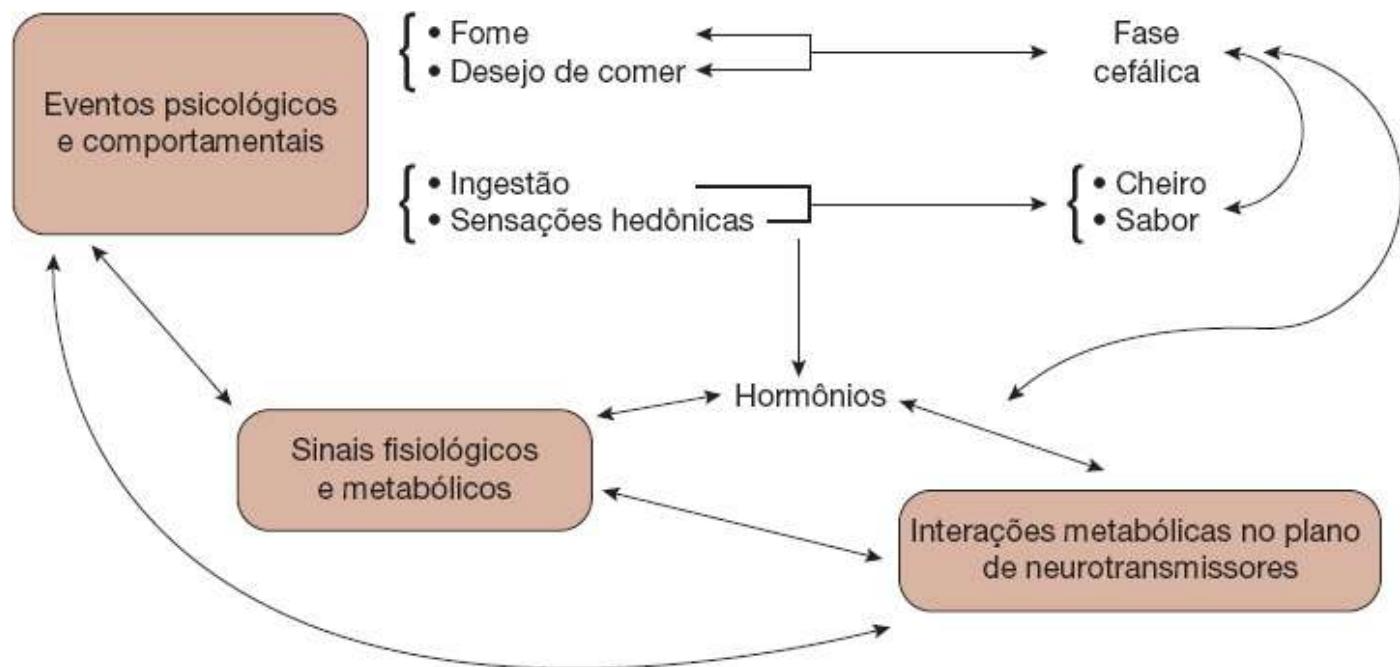


Figura 20.3 Rede de interações de um sistema psíquico-fisiológico. Fonte: Mourão e Bressan, 2009.

- O comportamento alimentar é governado por um sistema redundante que tem numerosas entradas aferentes; todavia, nem todas são necessárias para o sistema

funcionar

- Esse sistema usa sugestões sensórias múltiplas para aprender sobre as consequências de ingerir certos alimentos
- É sensível a mudanças externas e internas do ambiente e a mudanças na provisão de energia e nutrientes
- A evolução tem selecionado nossa fisiologia e comportamento para favorecer o superconsumo em lugar de um subconsumo. Isso significa que ele é mais responsivo para déficit em energia e nutrientes do que para incrementos
- O sistema tende a existir em decorrência de um equilíbrio entre entrada e gasto de energia, o que mantém um peso corporal estável. Esse equilíbrio pode ser rompido de tal modo que eleve esse peso. Assim, um novo equilíbrio pode ser então alcançado, com um peso corporal mais alto
- É interconectado com outros sistemas biológicos que influenciam a motivação e o comportamento. Outras influências, externas e internas, podem causar um grande distúrbio, de tal modo que o alimento (energia e nutriente) seja mal utilizado. Isso ocorre, especialmente, na gênese dos transtornos alimentares.

Outra diferenciação conceitual que precisa ser bem definida é quanto à saciação e à saciedade. A saciação é o processo que resulta na suspensão da alimentação, ou término de uma refeição, por motivos relacionados com a sensação de plenitude gástrica. Já a saciedade se refere ao período de tempo entre as refeições, quando não há ingestão de alimentos, por motivo principal da ausência da fome. Seu início se dá em decorrência da sensação de saciação, e seu término, em consequência da sensação de fome. A saciação é, em parte, aprendida e, em parte, também determinada por componentes fisiológicos e ambientais.

A saciedade está intimamente relacionada com o tipo de alimento ingerido. Quando se trata de alimentos sólidos, segue-se a seguinte hierarquia sacietógena: proteína > carboidratos > lipídios. Porém, isso não ocorre da mesma maneira para alimentos líquidos, e nem ao se compararem magros e obesos.

A saciação pode ser estimada pelo valor das calorias ingeridas em uma refeição, considerando-se que o indivíduo pare de comer assim que atingir um grau de plenitude gástrica correspondente à sensação de confortavelmente cheio ou saciado. Pode, ainda, ser estimada por meio de pergunta específica que compõe a escala de analogia visual

(VAS), como “Quão cheio ou saciado você se sente agora?”.

Já a saciedade pode ser estimada pela medida do tempo decorrido entre duas refeições, quando geralmente considera-se a próxima refeição a ingestão de qualquer alimento, sólido ou líquido, maior ou igual a 150 calorias.

O percentual de compensação energética, que corresponde à quantidade de calorias ingeridas a mais ou a menos que o habitual, também apresenta resultados diferenciados entre indivíduos obesos e não obesos, dependendo do tipo de alimento ingerido anteriormente, a que chamamos carga. Pode ser calculado pela fórmula: [(ingestão energética na ausência da carga) – (ingestão energética total no dia de teste – carga experimental/ingestão energética na ausência da carga) × 100)].

Entretanto, nessa área de pesquisa, é preciso levar em consideração as várias intercorrências que pode haver na estimativa tanto da saciação quanto da saciedade, como, por exemplo, eventos que fazem com que o indivíduo coma sem estar com fome, ou que interrompa a alimentação sem ainda estar saciado, ou ainda que continue comendo mesmo já tendo atingido a saciação. Todos esses fatores estão intimamente relacionados com o padrão de comportamento alimentar de cada pessoa. A Figura 20.4 mostra a relação entre saciação e saciedade e os níveis de operação do apetite.

■ *Aspectos metodológicos de investigação da ingestão de alimentar e escalas de avaliação dos componentes do apetite*

Considerando que o próprio ambiente experimental pode afetar os resultados de estudos sobre ingestão alimentar, pesquisadores da área enfrentam a questão como o principal problema metodológico. O comportamento alimentar pode ser estudado em pessoas no seu próprio cotidiano, onde erros são grandes, mas o comportamento é natural. Por outro lado, em laboratório, onde há um maior controle experimental, corre-se o risco de se criar um panorama que não corresponde à realidade, devido à artificialidade do ambiente laboratorial.

Relação saciação e saciedade e os níveis de operação do apetite

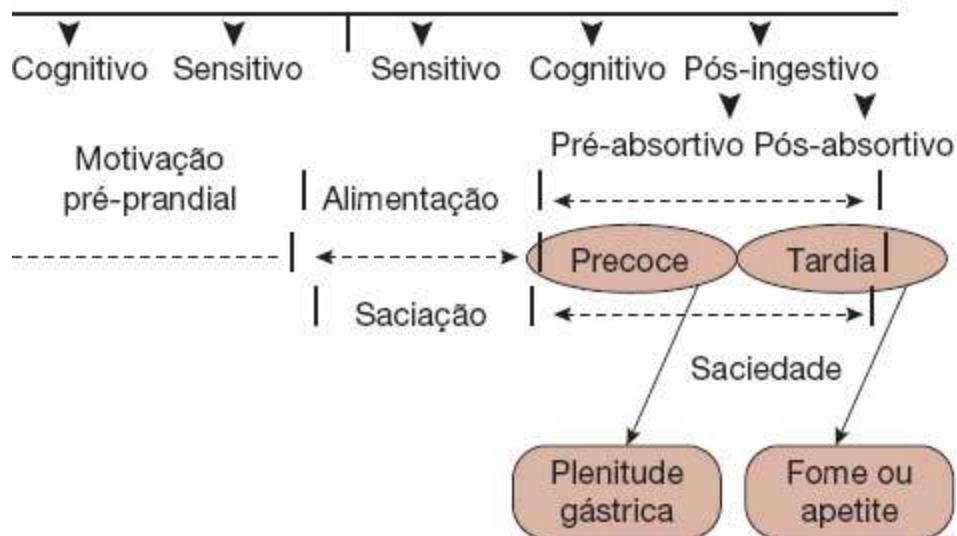


Figura 20.4 Relação entre saciação e saciedade e os níveis de operação do apetite.

Especialmente quando se avalia o impacto de diferentes refeições e dietas no apetite, os fatores psicológicos podem interferir como um efeito fisiológico da refeição, influenciando os resultados. Além disso, a sensação de apetite, em pessoas participando de um estudo, pode ser influenciada, no dia do teste, por fatores relevantes ao próprio ambiente, condições climáticas, por exemplo. Também é provável que a variação na avaliação do apetite possa ocorrer devido à variação tanto metodológica como biológica.

○ Escala analógica visual

Com os diversos estudos desenvolvidos nos últimos anos sobre o controle da ingestão de alimentos, verificou-se a necessidade de adotar um método confiável e eficiente para mensurar apetite. Em 2000, a escala analógica visual (VAS) foi validade para esse fim, sendo posteriormente denominada escala de analogia visual para apetite (VAAS).

A utilização dessa escala na investigação sobre a ingestão alimentar possibilita a obtenção de valiosas informações, com relação aos efeitos de manipulação dietética, farmacêutica e psicológica, no que diz respeito à motivação para comer. Além de tornar a quantificação possível, a VAS exibe um bom grau de confiabilidade e validade de predição de início de uma refeição, o que possibilita o seu uso experimentalmente.

Tanto em experimentação como em estudos clínicos, a VAS deve ser aplicada em um certo intervalo de tempo, o que possibilita a identificação do grau de subjetividade da variável a ser analisada, pois há apresenta modificações, com o tempo, em resposta à manipulação clínica ou nutricional. A escala é do tipo não estruturada, ou seja, não tem pontos fixos delimitados entre seu início e fim. Ela é tipicamente construída com linhas de 100 mm horizontais que representam a “continuidade” do sentimento subjetivo, fome, por exemplo, a ser avaliado. Palavras-chave são posicionadas nas duas extremidades da linha, expressando assim a mais negativa ou positiva sensação, como: “nenhuma fome” (0 mm) e “com máxima fome” (100 mm). A marca feita sobre a linha horizontal da escala (traço vertical) deve corresponder à sensação questionada naquele momento, por exemplo, com relação à plenitude gástrica (saciação). O modelo de questões mais comumente usadas está descrito no trabalho de Flint *et al.*

O uso dessa escala na forma de questionário escrito, método tradicional, foi considerado compatível com a sua utilização na forma eletrônica (Apple iPad), que agrega vantagens tecnológicas, como sua praticidade de uso e rápida obtenção dos dados.

Contudo, existem algumas limitações a respeito da coleta de dados da VAS, especialmente porque, quando se aplica o questionário, não há uma supervisão durante o período de tempo em que o teste está sendo realizado. É possível haver dúvidas na hora da realização do questionário, quando o indivíduo não é bem treinado e esclarecido sobre cada ponto do teste, e isso pode provocar erros como dados preenchidos de forma trocada, incompletos, marcados erroneamente. Além disso, não existem garantias de que a escala será preenchida completamente, em uma determinada hora do dia, especificada pelo investigador.

○ Escala de magnitude e intensidade de saciedade

A escala de magnitude e intensidade de saciedade (SLIM) é um tipo de escala estruturada, ou seja, com delimitações específicas previamente determinadas. Diferentemente da VAS, a SLIM apresenta pontos intermediários como moderadamente faminto, muito pouco faminto, entre as extremidades da escala. Além disso, algumas modalidades da SLIM apresentam vários termos técnicos diferentes ao longo da mesma escala, como fome, vários graus de plenitude gástrica etc. Essa escala pode ser ainda

bipolar, indo de uma extremidade máxima de valores negativos a outra extremidade com valores positivos.

A SLIM foi inicialmente desenvolvida em um estudo de percepção oral e gustativa. Segundo Cardello *et al.*, a SLIM apresenta algumas vantagens com relação à VAS como ter maior poder discriminatório entre os componentes do apetite investigados e ser um instrumento simples e de fácil utilização. Porém, na prática, em indivíduos com grau de escolaridade mais baixo, a utilização dessa escala fica comprometida, visto sua complexidade de compreensão e utilização. Além disso, há de se ter um maior cuidado na utilização dessa escala quanto a suas adaptações, inclusive traduções, em relação à escala original.

► **Comportamento alimentar e métodos utilizados para avaliação do padrão de comportamento alimentar**

É preciso esclarecer que a ingestão alimentar é uma forma de comportamento e que pode ser definida segundo sua estrutura, frequência e tamanho dos episódios de ingestão. Esse padrão de comportamento, juntamente com a composição de nutrientes e densidade calórica do alimento, determina a ingestão do mesmo. A princípio, esse comportamento opera em nível de musculatura esquelética e está sob controle consciente, apesar de muitas vezes não parecer. Teoricamente, as pessoas deveriam estar aptas a decidir voluntariamente quando e como processar sua ingestão. Na prática, isso não acontece, e as pessoas acham extremamente difícil exercer esse controle. Tanto obesos quanto não obesos alegam não conseguir ter controle pleno sobre sua própria ingestão.

Além de alguns métodos, como o diário alimentar, já mencionados anteriormente, que podem auxiliar na percepção de modificações indevidas na alimentação, existem instrumentos mais específicos que denotam alterações em nível psíquico do comportamento alimentar. Aqui nos restringiremos a apresentar os dois mais difundidos nesse campo: o TEFQ (questionário alimentar de três fatores) e a ECAP (escala de compulsão alimentar periódica), para determinação de transtorno da compulsão alimentar periódica.

■ **Questionário alimentar de três fatores**

O questionário alimentar de três fatores (TEFQ), originalmente *Three Factor Eating Questionnaire*, é um instrumento de avaliação que estima o comportamento alimentar em três dimensões:

- ▶ **Fator I – Restrição.** Controle cognitivo restritivo do comportamento alimentar, devido à tendência de alguns indivíduos em restringirem sua alimentação em função do controle do peso corporal. Algumas estratégias típicas desse tipo de comportamento são evitar alimentos gordurosos, comer porções pequenas e parar de comer antes de atingir a saciação.
- ▶ **Fator II – Desinibição.** Reflete uma tendência ao superconsumo e ao comer oportunístico em um ambiente obesogênico. Alguns exemplos típicos desse comportamento são comer em resposta a acontecimentos ou sensações negativas, ingerir grandes quantidades de comida enquanto outros estão apenas comendo, não resistir a alimentos altamente palatáveis consumindo-os em grande quantidade.
- ▶ **Fator III – Suscetibilidade à fome.** Concernente à percepção das sensações relacionadas com fome, a frequência e a amplitude da mesma, e a extensão na qual essa sensação dispara o ato de comer. Um exemplo seria quando o indivíduo sente tanta fome, e tantas vezes/dia, que seu estômago parece um “saco sem fundo”.

Inicialmente o TEFQ foi desenvolvido por Stunkard e Messick. Segundo esse autores, um alto valor para o fator I indica que o indivíduo está mais atento a informações como o conteúdo calórico e nutricional do alimento, portanto, mais responsável a estratégias tradicionais de comportamento para um estímulo de controle e incentivo. Por outro lado, alto valor obtido para o fator II denota maior responsividade a tratamentos em grupo, especialmente em se tratando de desinibição emocional relacionada com a ansiedade, depressão e isolamento. No caso do fator III, indivíduos com altos escores poderiam se beneficiar de técnicas cognitivo-atribucionais relacionadas com a sensação de fome, ou, a longo prazo, do uso de medicações que auxiliem na supressão do apetite.

Bryant *et al.* afirmam que a desinibição está positivamente associada ao índice de massa corporal (IMC) e à obesidade, ou seja, quanto maior o nível de desinibição, geralmente maior o IMC, e que indivíduos obesos apresentam escores mais altos de

desinibição em comparação aos não obesos. Entretanto, Drapeau *et al.* verificaram que, embora indícios de mudanças no comportamento alimentar tenham sido associados a mudanças no peso corporal, em um período de seis anos de acompanhamento, surpreendentemente, os indivíduos que apresentaram maiores escores de desinibição foram os que tiveram menores mudanças no peso. Segundo Bryant *et al.*, isso demonstra que o fator desinibição não atua isoladamente, mas frequentemente exerce seus efeitos em uma interação com os outros dois fatores, restrição e fome. Esses autores ressaltam, ainda, que um alto escore de desinibição está geralmente associado a um alto grau do comportamento restritivo e que a relação entre a desinibição e peso corporal é fraca.

Outros trabalhos mostraram que indivíduos com maior peso tiveram altos escores de desinibição e baixos de restrição, enquanto os que tiveram altos escores de desinibição e altos de restrição tiveram um o IMC mais baixo. Similarmente, os altos escores de desinibição foram simultaneamente correlacionados a altos valores de fome e IMC.

Recomenda-se que o uso do TEFQ em estudo que pretenda avaliar o comportamento alimentar frente a determinado alimento ou grupo de alimentos seja feito no sentido de rastreamento e triagem de indivíduos que não apresentem altos escores nos três níveis dos fatores analisados, especialmente para o fator I, de restrição.

■ *Escala de compulsão alimentar periódica*

Durante muito tempo, indivíduos obesos foram considerados como um grupo homogêneo com base apenas no excesso de peso, sendo ignoradas diferenças comportamentais que poderiam contribuir para esse estado. Mais tarde verificou-se que nem todos os indivíduos obesos podem ser considerados comedores compulsivos, que representam uma subcategoria entre a população obesa. É importante ressaltar que a compulsão por comida não é gula, mas reflexo de um desequilíbrio psicológico, no qual as insatisfações, angústias e inseguranças são momentaneamente amenizadas pela compulsão alimentar.

O transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) é caracterizado pela ingestão de grande quantidade de alimentos em um período de tempo delimitado (até duas horas), acompanhado da sensação de perda de controle sobre o que ou o quanto se

come. Para caracterizar o diagnóstico, esses episódios devem ocorrer pelo menos um dia por semana durante três meses, devem estar associados a algumas características de perda de controle e não estar acompanhados de comportamentos compensatórios dirigidos para a perda de peso.

Entretanto ainda há grande incerteza diagnóstica quanto ao TCAP e seus instrumentos de determinação. Apesar disso, a escala de compulsão alimentar periódica (ECAP) tem sido bastante utilizada como um instrumento que auxilia na determinação do TCAP. No Brasil, ela foi traduzida e adaptada em 2001, por Freitas *et al.*, e validada no ano seguinte. O diferencial dessa escala é que ela foi adaptada e validada para pacientes obesos, e, por isso, apresenta maior sensibilidade para essa população. O trabalho de Freitas *et al.* apresenta o ECAP em anexo e sua grade de pontuação.

■ *Modelo transteórico*

Diversas estratégias de educação nutricional são atualmente descritas na literatura. Entretanto, alcançar a motivação para uma mudança efetiva do padrão alimentar ainda é um grande desafio. A aplicação do modelo transteórico (MTT) parece ter um papel promissor em relação à melhor compreensão da mudança de comportamento alimentar. Estratégias que envolvam o direcionamento para cada estágio de mudança de comportamento, identificado segundo essa teoria, podem ser mais eficazes quanto à motivação dos indivíduos a adotar práticas alimentares mais saudáveis.

Contudo, para que o indivíduo modifique de fato seus hábitos, é necessária a internalização das regras de boas práticas alimentares. Dessa maneira, o objetivo de uma intervenção nutricional não deve ser apenas o fornecimento de informações, mas também o alcance da modificação no comportamento alimentar. Assim, quando se trabalha em prol de mudar práticas alimentares, necessita-se conhecer os fatores que motivam os indivíduos ou evitam que os mesmos realizem modificações em sua alimentação. A motivação refere-se ao processo de estimular o indivíduo a agir. Porém, apenas a motivação intrínseca* é um preditor real da adoção de hábitos alimentares saudáveis.

O MTT, comumente conhecido como os estágios de mudança de comportamento, integra processos e princípios de mudança provenientes das principais teorias de intervenção. De acordo com esse modelo, as alterações no comportamento relacionado

com a saúde ocorrem por meio de estágios distintos, os quais representam a dimensão temporal da mudança do comportamento, ou seja, mostram quando a mudança ocorre e qual é o grau de motivação para realizá-la. São cinco os estágios:

- ▶ **Pré-contemplação.** As mudanças ainda não foram consideradas ou realizadas pelo indivíduo, e não há ainda nenhuma intenção de adotá-las em um futuro próximo. Nesse estágio, as pessoas não percebem ou recusam o conhecimento do risco, ou, por outra razão, não adotam um comportamento mais saudável. Em relação ao comportamento alimentar, esse estágio corresponde àqueles que não reconhecem suas práticas alimentares como inadequadas ou não dispõem da motivação necessária para alterá-las. A pessoa só deixa essa fase e passa para o estágio seguinte quando é capaz de refletir sobre si mesma e sobre seu problema e começa a sentir-se insatisfeita com sua condição.
- ▶ **Contemplação.** Início da percepção em que o indivíduo sente necessidade de superar sua dificuldade, reconhece que o problema existe e está seriamente decidido a superá-lo, mas não consegue ainda comprometer-se com a mudança. Nesse estágio, há conhecimento dos benefícios da mudança, mas são identificadas diversas barreiras que impedem a ação desejada. Há um conflito entre manter o prazer imediato gerado pelos alimentos ou privar-se dele. Um exemplo é o indivíduo que reconhece ter um padrão alimentar pouco saudável, mas acredita que a falta de tempo, o preço ou o sabor desagradável de alimentos tidos como saudáveis não possibilitam a adoção de uma alimentação adequada. As pessoas frequentemente permanecem nesse estágio por um longo período, devido à dificuldade de avaliação dos custos e benefícios da mudança de seu comportamento.
- ▶ **Preparação ou decisão.** São os primeiros passos rumo à mudança, quando o indivíduo pretende alterar seu comportamento em um futuro próximo. Caracteriza-se como um período de planejamento de estratégias para essa mudança. Geralmente, após a superação de tentativas anteriores frustradas, são realizadas pequenas mudanças e um plano de ação é adotado, ainda sem que se assuma um compromisso sério com o mesmo. Aqui a pessoa propõe-se a “na próxima segunda-feira começar uma dieta”, começar a fazer exercícios ou a comer um pouco menos, mas não segue à risca as normas propostas, e os resultados não ocorrem como desejado.

► **Ação.** Quando o indivíduo implementa o seu plano de mudança do comportamento e começa a efetuá-lo de maneira consciente, a mudança de atitude finalmente ocorre, e as alterações do comportamento são mais bem percebidas. É um estágio que exige grande dedicação e disposição para evitar recaídas, e a pessoa passa a adotar estratégias que ajudem a mantê-la longe das tentações. É nesse momento que recebe o reconhecimento daqueles à sua volta e sente-se entusiasmada com seu desempenho. Um exemplo é o indivíduo que guarda os alimentos longe de seu campo de visão, não vai ao supermercado sem uma lista de compras previamente definida, evita comer enquanto realiza outras atividades.

► **Manutenção.** É a última fase, quando os hábitos adotados devem continuar a ser seguidos e a prática comportamental já está solidificada e incorporada à rotina. Para isso é muito importante que o indivíduo consiga organizar sua rotina e seu ambiente de modo a facilitar que os comportamentos desejados perpetuem. O foco nessa fase é prevenir recaídas e consolidar os ganhos obtidos durante a ação. Em relação à alimentação, poderia corresponder a um adulto que passou por uma educação alimentar e adotou um的习惯 alimentar saudável há mais de um ano.

Os estágios de mudança do comportamento não devem ser observados como uma sequência estática e linear, mas sim como uma evolução dinâmica com um delineamento em espiral, uma vez que há uma continuação da mudança de comportamento iniciada no estágio anterior. Além disso, deve-se reconhecer que os estágios podem ser interrompidos por recaídas, durante as quais ocorre uma regressão a uma fase anterior. Porém, as recaídas não devem ser interpretadas como fracasso, mas sim como uma oportunidade de aprendizado para evitar que erros se repitam no futuro.

O MTT pode ser considerado um instrumento promissor de auxílio à compreensão da mudança comportamental relacionada com a saúde, especialmente em pacientes obesos. Porém, a padronização de protocolos para utilização desse método e de questionários para sua avaliação ainda precisam ser desenvolvidos e validados no Brasil, especificamente para o comportamento alimentar.

Considerações finais

A investigação e a avaliação dos padrões de ingestão alimentar são de fundamental importância tanto no aspecto preventivo à obesidade quanto no acompanhamento do paciente que já se encontra em tratamento. Sendo assim, faz-se necessário o domínio das técnicas adequadas para essa tarefa. Os métodos apresentados neste capítulo para esse fim auxiliam muito a realização dessas determinações, porém todos apresentam limitações. Dessa maneira, a escolha dos recursos a serem utilizados nessa investigação deve ser feita com muita cautela.

O estudo do comportamento alimentar é um elemento importante para o sucesso das intervenções nutricionais, o que justifica a necessidade dessa investigação. O comportamento alimentar de indivíduos obesos pode apresentar padrões completamente diferentes de uma pessoa para outra; portanto, cada caso deve ser observado de maneira individualizada. O transtorno da compulsão alimentar periódica não está presente, necessariamente, em todos esses indivíduos. Além da entrevista clínica, a utilização de questionários/escalas, como a ECAP e o TEFQ, pode auxiliar na investigação de alterações no comportamento alimentar.

Bibliografia recomendada

- Abbot JM, Thomson CA, Ranger-Moore J, Teixeira PJ, Lohman TG, Taren DL *et al.* Psychosocial and behavioral profile and predictors of self-reported energy underreporting in obese middle-aged women. *J Am Diet Assoc.* 2008 Jan; 108(1):114-9.
- Avelino GF, Previdelli AN, Castro MA, Marchioni DM, Fisberg R M. Underreporting of energy intake and associated factors in a population-based study. *Cad Saude Publica.* 2014; 30:663-8.
- Azevedo APd, Santos CCd, Fonseca DCd. Transtorno da compulsão alimentar periódica. *Revista de Psiquiatria Clínica.* 2004; 31:170-2.
- Blundell J, Bellisle F. Satiety and the Control of Food Intake – Theory and Practice. Woodhead Publishing. Sept 2013. 432.
- Blundell J, de Graaf C, Hulshof T, Jebb S, Livingstone B, Lluch A, Mela D, Salah S, Schuring E, van der Knaap H, Westerterp M. Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. *Obes Rev.* 2010;11(3):251-70.
- Boushey CJ, Kerr DA, Wright J. Use of technology in children's dietary assessment. *Eur J Clin Nutr.* 2009(63):S50-S57.
- Brunger L, Smith A, Re R, Wickham M, Yeomans MR. Validation of an iPad visual

- analogue rating system for assessing appetite and satiety. *Appet.* 2015, jan, 84(1):259-63.
- Bryant EJ, King NA, Blundell JE. Disinhibition: its effects on appetite and weight regulation. *Obes Rev.* 2008 Sep; 9(5):409-19.
- Cardello AV, Schutz HG, Lesher LL, Merrill E. Development and testing of a labeled magnitude scale of perceived satiety. *Appetite.* 2005 Feb;44(1):1-13.
- Carter MC, Burley VJ, Nykjaer C, Cade JE. 'My Meal Mate' (MMM): validation of the diet measures captured on a smartphone application to facilitate weight loss. *Brit J of Nutr.* 2013 (109), 539 a 46.
- Costa AGV, Priore SE, Sabarense CM, Franceschini SCC. Questionário de frequência de consumo alimentar e recordatório de 24 h: aspectos metodológicos para avaliação da ingestão de lipídios. *Rev Nutr.* 2006;19:631-41.
- Coutinho WF. Assessment and treatment of binge eating in obese patients. *Einstein (São Paulo).* 2006;4(supl.1):S49-S52.
- Drapeau V, Provencher V, Lemieux S, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Do 6-year changes in eating behaviors predict changes in body weight? Results from the Quebec Family Study. *International Journal of Obesity.* 2003 Jul; 27(7):808-14.
- Egashira EM, Aquino RdCd, Philippi ST. Técnicas e métodos para avaliação do consumo alimentar. In: Tirapegui J, Ribeiro SML, editors. *Avaliação nutricional - teoria e prática.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan (Grupo GEN); 2009: 14-23.
- Emmett P. Workshop 2: The use of surrogate reporters in the assessment of dietary intake. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Feb;63 Suppl 1:S78-9.
- Fisberg RM, Marchioni DM, Colucci AC. Assessment of food consumption and nutrient intake in clinical practice. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Jul; 53(5):617-24.
- Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Jan; 24(1):38-48.
- Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2001; 23:215-20.
- Freitas SR. Binge Eating Scale – Tradução e Adaptação para o Português e Validação da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ; 2002.
- Gemming L, Jiang Y, Swinburn B, Utter J. Under-reporting remains a key limitation of self-reported dietary intake. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68:259-64.
- Gilmore LA, Duhé AF, Frost EA, Redman LM. The Technology Boom: A New Era in Obesity Management. *J Diabetes Sci Technol.* 2014 Feb 27;8:596-608.

Jackson KA, Byrne NM, Magarey AM, Hills AP. Minimizing random error in dietary intakes assessed by 24-h recall, in overweight and obese adults. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Apr;62(4):537-43.

Jia W, Chen HC, Yue Y, Li Z, Fernstrom J, Bai Y, Li C, Sun M. Accuracy of food portion size estimation from digital pictures acquired by a chest-worn camera. *Public Health Nutr*. 2014; 17:1671-81.

Johnson SS, Paiva AL, Mauriello L, Prochaska JO. Coaction in multiple behavior change interventions: Consistency across multiple studies on weight management and obesity prevention. *Health Psy*. 2014; 33(5):475-80.

Kevin WD, Patricia MG, Laurence SF, Amy FS, Victor K, Douglas Met al. Statistical methods for estimating usual intake of nutrients and foods: a review of the theory. *Journal of the American Dietetic Association*. 2006;106(10):1640-50.

Martin CK, Nicklas T, Gunturk B, Correa JB, Allen HR, Champagne C. Measuring food intake with digital photography. *J Hum Nutr Diet*. 2014 Jan;27 Suppl 1:72-81.

Martini LA. Marcadores bioquímicos da ingestão alimentar. In: Fisberg RM, Slater E, Marchioni DML, editores. *Inquéritos alimentares: Métodos e bases científicos*. São Paulo: Manole 2005:132-58.

Molina MCB, Benseñor IM, Cardoso LO, Velasquez-Melendez G. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. *Cad Saude Publica*. 2013; 29:379-89

Mourão DM, Bressan J. Influência de alimentos líquidos e sólidos no controle do apetite. *Rev Nutr*. 2009; 22:537-47.

Mourão DM, Bressan J, Campbell WW, Mattes RD. Effects of food form on appetite and energy intake in lean and obese young adults. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Nov 31(11):1688-95.

Pereira AF, Uehara SK. *Métodos de Inquéritos Dietéticos*. In: Rosa G, Pereira AF, Bento CT, Rosado EL, Lopes MSdMeS, Peres WAF, editors. *Avaliação nutricional do paciente hospitalizado – Uma abordagem teórico-prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008:7-19.

Rosa G, Lopes M, Bento CT, Fernandes AL, Monteiro WLA, Lobo MA. Exames laboratoriais empregados na avaliação nutricional. In: Rosa G, editor. *Avaliação nutricional do paciente hospitalizado – Uma abordagem teórico-prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008:83-138.

Ruggeri BFF, Voci SM, Borges CA, Slater B. Desenvolvimento de um Recordatório de 24 h estruturado e computadorizado para acompanhamento do consumo alimentar de escolares. *Nutrire*, 2012 (37):309-21.

Selem SSC, Marchioni DML, Fisberg RM. Validity and reproducibility of a foo

frequency questionnaire for adults of São Paulo, Brazil. Rev. Bras. Epidemiol. 2014 17:852-9.

Sharp DB, Allman-Farinelli M. Feasibility and validity of mobile phones to assess dietary intake. Nutrit, 2014; 30(11):1257-66.

Slattery ML, Murtaugh MA, Schumacher MC. Development, implementation, and evaluation of a computerized self-administered diet history questionnaire for use in studies of American Indian and Alaskan native people. J Am Diet Assoc. 2008(108):101-9.

Spencer L, Wharton C, Moyle S, Adams T. The transtheoretical model as applied to dietary behaviour and outcomes. Nutr Res Rev. 2007 Jun; 20(1):46-73.

Staveren WA, Ocké MC, de Vries JHM. Estimation of dietary intake. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, editor. Present knowledge in nutrition. 10th Edition. Wiley-Blackwell, 2012. Chapter 59, 1012-26.

Steele R. An overview of the state of the art of automated capture of dietary intake information. Crit Rev Food Sci Nutr. 2014 Jun 20.

Stumbo JP. New technology in dietary assessment: a review of digital methods in improving food record accuracy. Proc Nutr Society. 2013; 72:70-6.

Subar AF, Douglass DZ, Thea PT, Frances EK, Lisa LG, Stephanie MD. Performance of the Automated Self-Administered 24-hour Recall relative to a measure of true intakes and to an interviewer-administered 24-h recall. Am J Clin Nutr. 2014 - 10.3945/ajcn.114.083238.

Toral N, Slater B. Abordagem do modelo transteórico no comportamento alimentar. Ciência & Saúde Coletiva. 2007;12:1641-50.

Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. Br J Nutr. 2011; 105:1055-64.

Vance VA, Woodruff SJ, McCargar LJ, Husted J, Hanning RM. Self-reported dietary energy intake of normal weight, overweight and obese adolescents. Public Health Nutrition. 2009 Feb;12(2):222-7.

*Motivação intrínseca é a que surge do indivíduo, abrange seus desejos, necessidades e metas e é estabelecida a partir do desejo de alcançar uma recompensa interna. Exemplos de motivações internas são os desejos de ter uma boa saúde, de prevenir doenças ou de perder peso. Já a motivação extrínseca é uma resposta a recompensas ou punições externas ao indivíduo e inclui o suporte social recebido e possíveis recompensas materiais. As orientações médicas para o controle de uma patologia são exemplos de uma motivação extrínseca, bem como as queixas de familiares em ocasiões sociais sobre o consumo alimentar de um indivíduo, que podem atuar tanto de forma positiva como negativa, isto é, podem estimular ou prejudicar a realização de mudanças no comportamento alimentar.

Avaliação do Gasto Energético e da Oxidação de Substratos Energéticos

Alessandra E. Rodrigues e Marcio C. Mancini

Introdução

O organismo necessita de energia para realizar suas atividades e mantém trocas constantes com o meio ambiente. A energia química necessária para o organismo é obtida a partir da oxidação das ligações C-H dos carboidratos, lipídios e proteínas, que ocorre no citosol e mitocôndrias das células. Para que essa reação bioquímica ocorra, é consumido oxigênio (O_2) e são produzidos gás carbônico (CO_2) e água (H_2O).

É fundamental manter um equilíbrio entre a quantidade de energia consumida, ou seja, a ingestão calórica (IC) e o gasto energético total (GET). Esse equilíbrio é chamado balanço energético (BE). Quando a IC é maior que o GET, ocorre um BI positivo que favorece o aumento do estoque energético e o ganho de peso. A situação oposta leva a BE negativo, consequente depleção do estoque energético e perda de peso.

Por isso, independentemente da causa básica que desencadeie a obesidade, o BE está sempre intimamente relacionado com a sua prevalência. O GET é composto de gasto do metabolismo de repouso (GMR), termogênese alimentar (GTA) e gasto com atividade física (GAF) (Figura 21.1).

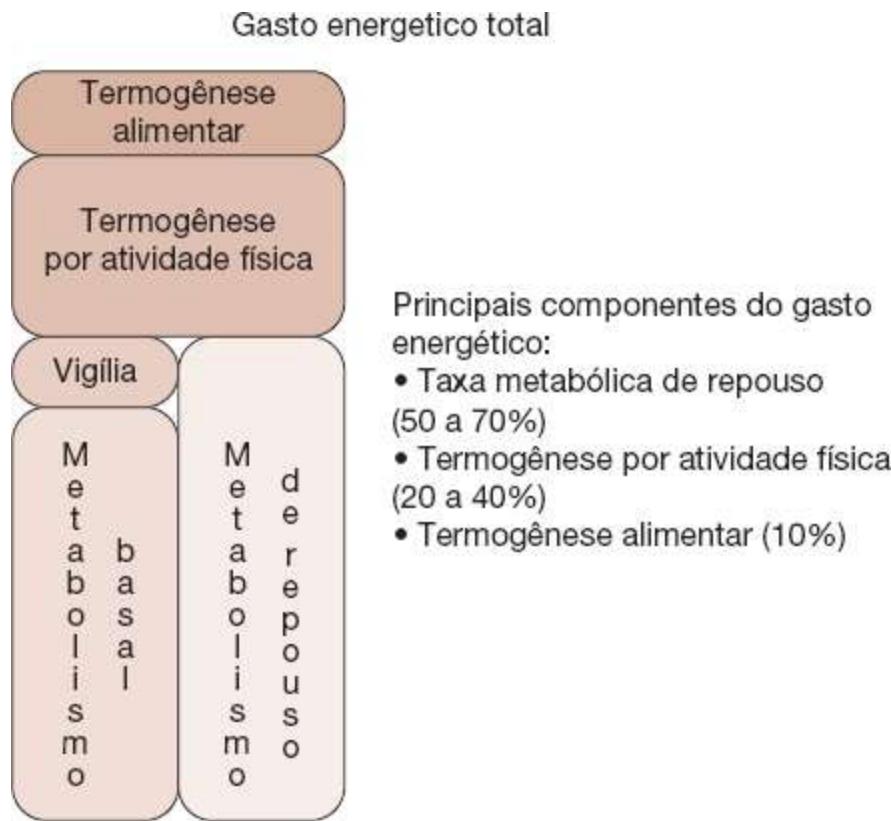


Figura 21.1 Composição do GET.

O GMR é o principal componente do GET, sendo o seu cálculo uma das informações fisiológicas mais importantes tanto no tratamento individual como em estudos nutricionais clínicos ou epidemiológicos.

É importante fazer uma ressalva quanto à diferença entre GMR, o qual pode ser definido como a necessidade energética em repouso, e o gasto metabólico basal (GEB), definido como a necessidade energética para manter os processos vitais básicos.

É difícil obter o GEB, pois a medida deve ser realizada durante o sono. Por esse motivo, em geral, é mensurado o GMR, o qual apresenta uma diferença do GEB em torno de 3% e pode ser aferido com o indivíduo em repouso, porém acordado, em ambiente termoneutro e confortável, sendo, portanto, de mais fácil realização.

Com relação ao GAF, este representa o efeito térmico de qualquer movimento que ultrapasse o GEB. Já o GTA é o custo energético da digestão, absorção e assimilação dos macronutrientes. A seguir, cada componente do GET será exposto detalhadamente.

Gasto metabólico de repouso

De acordo com diversos estudos, o GMR pode ser um importante preditor de obesidade, uma vez que este tem uma correlação inversa com o ganho de peso. O GMR é uma informação valiosa no tratamento da obesidade e por isso deve ser calculado da maneira mais fidedigna possível. Existem diversos métodos para mensurá-lo: calorimetria direta (CD) ou indireta (CI), ou pelo método de água duplamente marcada. Além disso, pode ser estimado pela aplicação de equações matemáticas.

► Calorimetria direta

É a medida da troca de calor do organismo com o ambiente. O indivíduo deve permanecer em repouso e em condições basais em uma câmara isolada termicamente pela qual passa um fluxo de água, que é avaliado de acordo com a sua velocidade (ml/min) e temperatura (de entrada e saída). Considerando que caloria é a unidade de medida que se dispende para elevar em 1°C a temperatura, é obtido, a partir dessa análise, o GMR do indivíduo.

Esse é um método utilizado para validar outros, mas apresenta as desvantagens de ser muito caro e de isolar o indivíduo em uma câmara pequena.

► Calorimetria indireta

É a medida da troca de gases do organismo com o ambiente, no qual a determinação do gasto energético é realizada pela mensuração do consumo de oxigênio e produção de gás carbônico. A CI é o método padrão-ouro para cálculo do GMR. Mensura o GMR de modo simples, desde que seja realizado por um profissional bem treinado e em um aparelho adequadamente calibrado.

A CI é realizada através de uma bomba calorimétrica, que mede “*in vitro*” a combustão dos nutrientes, registrando a quantidade de oxigênio inspirada (V_{O_2}) e de gás carbônico produzido (V_{CO_2}) na combustão completa dos substratos energéticos.

A calorimetria se baseia no pressuposto de que todo o O_2 consumido é utilizado para oxidar os substratos energéticos e que todo CO_2 produzido a partir da oxidação dos nutrientes é eliminado pela respiração, possibilitando, assim, a quantificação do total de energia produzida.

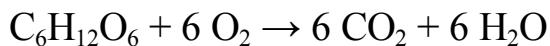
A relação entre a quantidade de O_2 consumido e de CO_2 produzido é conhecida

como quociente respiratório (QR), indicando qual tipo de substrato está sendo utilizado pelo organismo. O QR pode ser não proteico (QRnp), indicando a participação dos carboidratos e gorduras, ou proteico (QRp), indicando participação das proteínas. A diferença entre os tipos de QR acontece a partir da determinação da taxa de excreção diária do nitrogênio na urina, uma vez que os carboidratos e lipídios são oxidados completamente até CO_2 e H_2O . Além disso, as proteínas liberam nitrogênio, o qual é excretado na urina.

Vale ressaltar que, como a análise de concentração de nitrogênio urinário diário é de difícil determinação e sujeita a muitos erros, é recomendada a exclusão da oxidação de proteínas no cálculo da produção de energia, sendo o erro introduzido de aproximadamente 2%.

Os valores do QR devem estar entre 0,67 e 1,3, sendo que, quanto mais próximo de 0,7 for o resultado, maior é a oxidação de lipídios e quanto mais perto de 1,0, maior é a oxidação de carboidratos.

Observe que, no caso da oxidação dos carboidratos, por uma questão de estrutura química, cada oxigênio consumido produz uma molécula de dióxido de carbono:



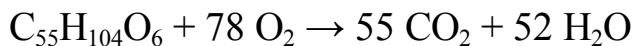
Ou seja, $\frac{6 \text{ O}_2}{6 \text{ CO}_2} = 1,0$

Tabela 21.1 Características metabólicas dos diferentes substratos energéticos.

Substrato	Valor calórico	Consumo de O_2	Produção de CO_2	Coeficiente respiratório	Valor calórico O_2
	(kcal)	(ℓ/g)	(ℓ/g)	(CO_2/O_2)	(kcal)
Carboidratos	4,1	0,75	0,75	1,0*	5,0
Gorduras	9,3	2,03	1,43	0,7	4,7
Proteínas	4,3	0,97	0,78	0,8	4,5

*Por exemplo, para oxidar uma molécula de glicose são consumidos 0,75l de O_2 e produzidos 0,75l de CO_2 , por isso, quando se oxida glicose, o valor é de 5kcal/ ℓ , pois é consumido 1 ℓ de O_2 para oxidar 1 glicose e são liberadas 5 kcal.

Para as gorduras, a reação química ainda é diferente:



Ou seja, $\frac{78 \text{ O}_2}{55 \text{ CO}_2} = 0,7$

A Tabela 21.1 traz as características metabólicas de cada substrato alimentar.

► Água duplamente marcada

É baseada na liberação de hidrogênio e oxigênio pela água corpórea a partir da ingestão de uma dose de dois isótopos estáveis.

Este método é realizado a partir da ingestão de água com isótopos estáveis de hidrogênio e oxigênio, os quais são misturados com a água corporal. As taxas de perda de hidrogênio e oxigênio são medidas pelo declínio de suas concentrações em algum fluido do corpo, geralmente a urina. A diferença entre a taxa de perda de ambos os isótopos (hidrogênio e oxigênio) indica a produção de dióxido de carbono. Este valor é então aplicado às equações clássicas de CI para calcular o gasto energético.

A grande vantagem desta técnica é a garantia da mensuração da produção de dióxido de carbono por períodos longos (5 a 20 dias) e exige apenas uma amostra de urina. Além disso, possibilita que os indivíduos sejam estudados em seu estado livre e ambiente habitual e não é invasivo. A desvantagem é o alto custo do isótopo de oxigênio e do aparelho para sua avaliação, pouco disponível.

► Fórmulas

O cálculo do GMR é costumeiramente realizado por fórmulas. Há diversas (Tabela 21.2) que podem ser utilizadas para estimá-lo, tais como:

- **Harris e Benedict**, feita com base em uma população de 136 homens e 103 mulheres por aproximadamente 10 anos terminando em 1917, sendo que apenas 5% da população tinha IMC > 30 kg/m² (índice de massa corpórea obtido pela divisão do peso em kg pela altura em metros ao quadrado)
- **Owen**, publicada em 1986 e 1987 com dados coletados de 60 homens e 44 mulheres

com diversas faixas de IMC

- **Miffin**, publicada em 1990, elaborada a partir de dados de 251 homens e 247 mulheres, sendo 42% da população com IMC > 30 kg/m², com IMC máximo de 42 kg/m²
- **Schofield**, publicada em 1985, foi um compilamento de 114 estudos classificados como cientificamente adequados, resultando em uma amostra de 7173 indivíduos (4.809 homens e 2.364 mulheres) de origem norte americana e europeia
- **FAO/WHO/UNU**, publicada em 1985, foi uma adaptação da fórmula criada por Scholfield, em que a amostra aumentou para 11.000 indivíduos. Entretanto, por ser limitada a norte americanos e europeus, esta amostra não é adequada para ser aplicada livremente a indivíduos de outras partes do mundo
- **Herry & Reis**, publicada em 1991, a equação foi elaborada a partir de dados da literatura que se encaixassem em alguns critérios como: GMR mensurada em jejum sob determinadas condições: padrões de repouso e em indivíduos saudáveis, com descrição do equipamento utilizado no trabalho e dados disponíveis sobre idade, sexo, massa corporal e estatura deveriam estar descritos. Foram utilizados apenas indivíduos residentes nos trópicos, somando um total de 2822 de ambos os sexos. Ainda assim, estudos indicam que essa equação traz valores superestimados para residentes dessa localidade.

Dentre essas, a mais utilizada na prática clínica é a equação de Harris e Benedict (HB). Apesar disso, alguns estudos mostram que a fórmula de HB pode levar a uma superestimação, enquanto outros indicam uma subestimação do GMR, variando de acordo com a população estudada. Na brasileira, a tendência é de superestimação leve do GMR de adultos, sendo que esta pode variar de acordo com a faixa de IMC (Figura 21.2). Tanto a sub como a superestimação podem induzir um tratamento inadequado dos pacientes obesos, especialmente mulheres, nas quais as diferenças dos valores calculados e estimados podem ser ainda maiores.

Tabela 21.2 Diversas fórmulas para calcular GMR.

	Idade	Sexo	Equação	N
Harris & Benedict (1919)	15 a 74	Masculino	$66,4730 + 13,7516(MC) + 5,0033(E) - 6,7550(I)$	136

Schofield (1985) (MJ/dia)	15 a 74	Feminino	$655,095 + 9,5634(\text{MC}) + 1,8496(\text{E}) - 4,6756(\text{I})$	103
		Masculino	$0,249 (\text{MC}) - 0,127$	162
	< 3	Feminino	$0,244(\text{MC}) - 0,130$	137
		Masculino	$0,095(\text{MC}) + 2,110$	338
	3 a 10	Feminino	$0,085(\text{MC}) + 2,033$	413
		Masculino	$0,074(\text{MC}) + 2,754$	734
	10 a 18	Feminino	$0,056(\text{MC}) + 2,898$	575
		Masculino	$0,063(\text{MC}) + 2,896$	2870
	18 a 30	Feminino	$0,062(\text{MC}) + 2,036$	829
		Masculino	$0,048(\text{MC}) + 3,653$	646
FAO/WHO/UNU (1985) (MJ/dia)	30 a 60	Feminino	$0,034(\text{MC}) + 3,538$	372
		Masculino	$0,049(\text{MC}) + 2,459$	50
	≥ 60	Feminino	$0,038(\text{MC}) + 2,755$	38
		Masculino	$0,255 (\text{MC}) - 0,226$	
	< 3	Feminino	$0,255(\text{MC}) - 0,214$	
		Masculino	$0,0949(\text{MC}) + 2,07$	
	3 a 10	Feminino	$0,0941(\text{MC}) + 2,09$	
		Masculino	$0,0732(\text{MC}) + 2,72$	
	10 a 18	Feminino	$0,0510(\text{MC}) + 3,12$	
		Masculino	$0,0640(\text{MC}) + 2,84$	
	18 a 30	Feminino	$0,0615(\text{MC}) + 2,08$	
		Masculino	$0,0485(\text{MC}) + 3,67$	
	30 a 60	Feminino	$0,0364(\text{MC}) + 3,47$	
		Masculino	$0,0565(\text{MC}) + 2,04$	
	≥ 60	Feminino	$0,0439(\text{MC}) + 2,49$	
		Masculino	$0,113(\text{MC}) + 1,689$	196
	3 a 10			

Herry&Reis (1991) (MJ/dia)	10 a 18	Feminino	$0,063(\text{MC})+2,466$	88
		Masculino	$0,084(\text{MC})+2,122$	409
		Feminino	$0,047(\text{MC})+2,951$	233
	18 a 30	Masculino	$0,056(\text{MC})+2,800$	1174
		Feminino	$0,048(\text{MC})+2,562$	350
	30 a 60	Masculino	$0,046(\text{MC})+3,160$	274
		Feminino	$0,048(\text{MC})+2,448$	98
Owen (1986/1987) (kcal/dia)	15 a 74	Masculino	$879+10,2(\text{MC})$	60
	15 a 74	Feminino	$795+7,2(\text{MC})$	44
Mifflin (1990) (kcal/dia)	15 a 74	Masculino	$5+10(\text{MC})+6,25(\text{E})-5(\text{I})$	251
	15 a 74	Feminino	$-161+10(\text{MC})+6,25(\text{E})-5(\text{I})$	247

MC: peso corpóreo (kg), E: estatura (cm), I: idade (anos). Para converter MJ em kcal multiplicar por 239.

Um dos motivos que faz com que os resultados calculados por fórmulas não sejam corretos é que nem sempre a população à qual a fórmula é aplicada corresponde àquela utilizada para sua elaboração. Além disso, elas foram propostas há muito tempo, e, nesse período, a população sofreu diversas mudanças que influenciam diretamente o GMR.

Na população obesa, as fórmulas mais utilizadas parecem se adequar ainda menos em função da dificuldade de escolher o peso a ser aplicado na fórmula, uma vez que estudos mostram que o uso do peso atual leva a uma superestimação e o uso do peso ideal ou ajustado leva a uma subestimação.

O uso de fórmulas não adequadas para o cálculo dessas necessidades pode influenciar diretamente no sucesso do tratamento clínico da obesidade. Por esse motivo, é sempre melhor optar por equações baseadas em população similares à avaliada ou que tenham menor erro. Na população brasileira, a mais indicada é a de HB.

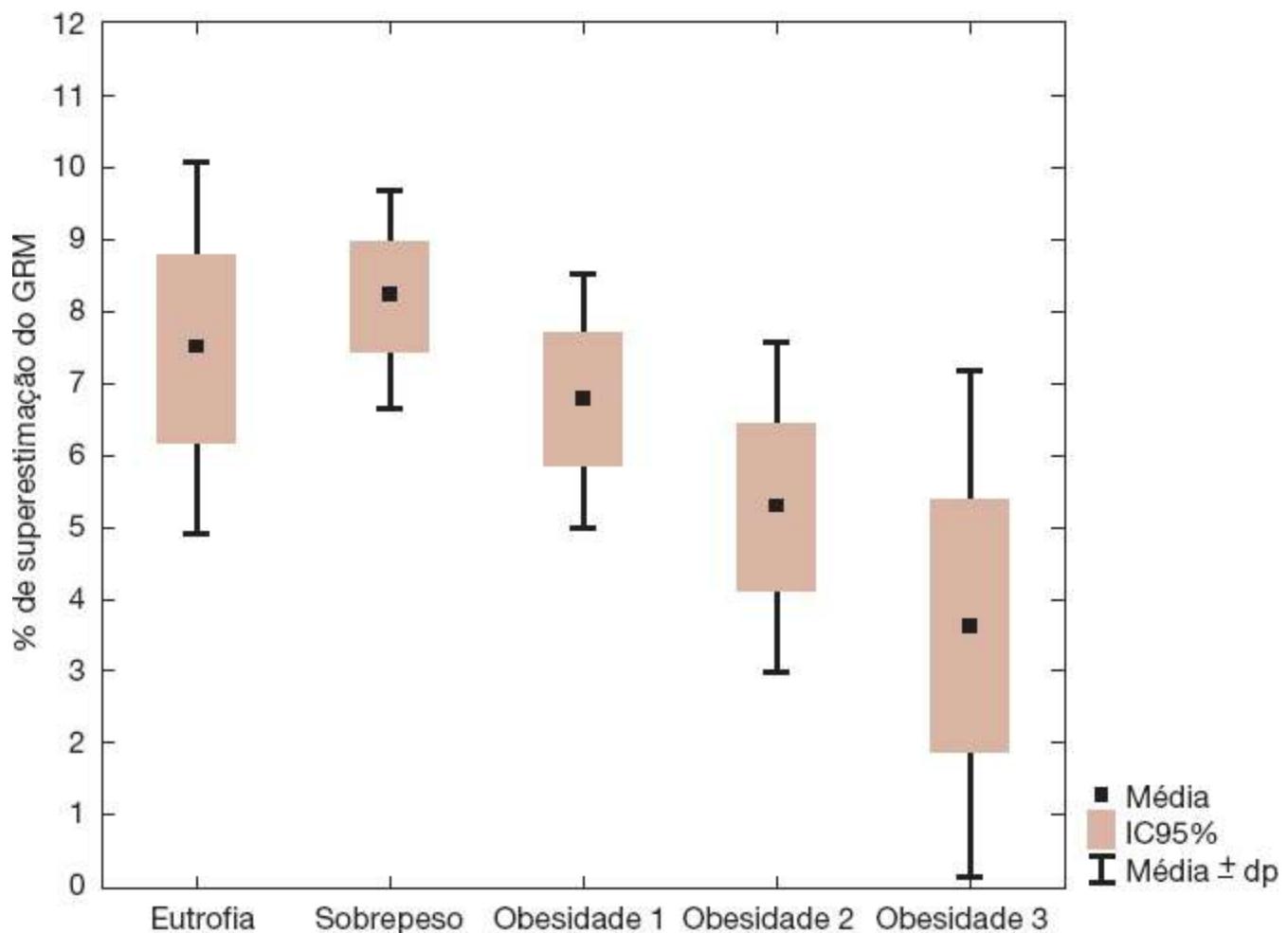


Figura 21.2 Percentual dos valores de superestimação do GMR obtido pela equação de HB de acordo com faixa de IMC (kg/m^2). Fonte: Rodrigues A., 2010.

Logo, para o cálculo do GMR, é recomendado o uso da CI, que é o padrão-ouro. No caso da impossibilidade da realização desta, autores têm sugerido a criação de fatores de correção para as fórmulas que as tornem mais adequadas para a população estudada ou então a criação de novos modelos baseados na população a ser estudada. Uma boa opção para mulheres brasileiras com IMC de até 35 é o uso da equação desenvolvida a partir de um modelo de regressão linear múltipla utilizando os dados desta população:

$$\text{GMR estimado} = 407,57 + 9,58 \text{ (peso)} + 2,05 \text{ (altura)} - 1,74 \text{ (idade)}$$

Peso em kg, altura em cm, idade em anos.

Fonte: Rodrigues A., 2010.

► Fatores que influenciam o metabolismo

O GMR está relacionado, principalmente, com a massa magra (MM) do indivíduo, mas é influenciado também pela superfície corpórea (SAC), massa gorda (MG), idade, sexo e fatores genéticos.

O peso é a variável de maior influência no GMR, seguida pelo IMC, medida que está diretamente relacionada com a prevalência de componentes da síndrome metabólica, em especial de risco cardiovascular.

O grau de sobrepeso é um fator de grande influência nas equações preditivas e vale lembrar que a maior parte das equações hoje utilizadas foi feita com base em indivíduos sem sobrepeso ou obesidade.

Por esse motivo, atualmente existe uma necessidade evidente de que as fórmulas propostas sejam elaboradas de acordo com o grau de obesidade. Entretanto, não existe um consenso quanto ao uso da composição corporal, mas a maior parte dos estudos indica que o uso da MM e MG em fórmulas para o cálculo do GMR parece não ter grande influência, apesar de a MM ser metabolicamente mais ativa.

Logo as novas equações propostas têm sido elaboradas de acordo com a classificação de IMC.

Etnia é também um fator de peso. Estudos mostram, por exemplo, que mulheres afro-americanas têm GMR menor que mulheres americanas de origem europeia, evidenciando, portanto, a influência da etnia neste gasto.

A idade possui uma correlação inversa com o GMR, ou seja, quanto maior a idade, menor o GMR, pois o organismo passa a gastar menos energia com a idade. Entre as possíveis justificativas para este declínio estão as alterações na composição corporal, como redução da MM e da atividade física, as quais influenciam diretamente o GMR alteração na função tireoidiana e menor atividade do sistema nervoso simpático.

Homens tendem a ter um metabolismo maior que mulheres, provavelmente pela quantidade de MM ser maior nos indivíduos do sexo masculino, além da ação dos hormônios androgênicos que estimulam mais o metabolismo quando comparados ao estrógenos.

Assim como a idade, o QR tem uma correlação inversa com o GMR e é também um importante preditor de obesidade, uma vez que indivíduos com um QR alto têm maior

chance de ganhar peso quando comparados a indivíduos com QR menor.

Além desses fatores, outros como hiperinsulinemia, pressão arterial, fumo, diabetes, apneia noturna parecem ter influência significativa sobre GMR.

Existem ainda estudos recentes que têm avaliado a influência da flora intestinal sob o GMR, já que está bem claro que a composição desta difere entre indivíduos magros e obesos. Em obesos, essa flora é capaz de aumentar a produção de fatores inflamatórios relacionados com a obesidade e pode promover alterações no gasto energético.

Termogênese alimentar

É o custo energético da digestão, absorção e assimilação dos macronutrientes. Representa aproximadamente 10% do GET. A GTA pode variar de acordo com a composição, volume, horário e principalmente modo de preparo do alimento. Alimentos crus e integrais têm um custo energético maior por conterem maior quantidade de fibras, já alimentos cozidos têm um custo energético menor uma vez que suas fibras foram abrandadas pelo cozimento. A mastigação também dispende energia e, portanto, eleva o GTA.

A genética do indivíduo também apresenta grande influência, assim como idade, grau de atividade física e sensibilidade à insulina. A idade tem uma relação inversa com o GTA, que diminui de acordo com o aumento da idade.

Devido a todas essas variáveis, que nem sempre conseguimos controlar, de todos os componentes do GET, este é definitivamente o mais difícil de mensurar e o que está sujeito a maiores variações. O GTA vai, portanto, além do custo de absorção, transporte e armazenamento dos nutrientes. Existem diversas variáveis envolvidas, mas a justificativa para um aumento ou declínio do GET certamente não está nas alterações do GTA, uma vez que este representa como citado inicialmente apenas aproximadamente 10% do GET.

Gasto com atividade física

É consenso que a obesidade tem grande relação com sedentarismo. Baixos níveis de atividade física podem ser classificados tanto como causa como consequência da obesidade.

A atividade física tem grande influência no GET e pode ser uma maneira natural de elevá-lo, evitando obesidade, além de trazer benefícios bem conhecidos para a saúde como proteção cardiovascular, auxílio no controle glicêmico, entre outros.

Estudos mostram uma correlação inversa entre peso e níveis de atividade física, apesar de que quanto maior o peso, maior o gasto energético do indivíduo. Os níveis de atividade física parecem cair com aumento da idade e da adiposidade.

Entre os métodos para se aferir o GAF, podemos citar a câmara respiratória e a água duplamente marcada.

Para prática clínica, existem valores pré-definidos chamados “fatores de atividade física”, determinados pela FAO/OMS, que devem ser aplicados ao GMR estimado ou mensurado para que o GET seja obtido, tais valores encontram-se na Tabela 21.3.

Aspectos fisiológicos do balanço energético

Existem diversos mecanismos fisiológicos moduladores da homeostase energética. Entre eles, é possível citar a ação de nutrientes, monoaminas, peptídios e esteroides.

Tabela 21.3 Fatores de correção da TMR de acordo com a atividade física.

Tipo de atividade	Homens	Mulheres
Leve	1,3	1,3
Moderada	1,7	1,6
Intensa	2,1	1,9

Fonte: <http://www.fao.org.br>

► Nutrientes

Existem vários nutrientes que podem aumentar ou reduzir a ingestão alimentar, alguns agem de maneira sistêmica e outros por ação periférica. A ação destes varia também de acordo com o modo de administração. A Tabela 21.4 indica a ação de cada nutriente sobre a ingestão alimentar.

Tabela 21.4 Ação de nutrientes na ingestão alimentar.

Aumentam a ingestão alimentar	Diminuem a ingestão alimentar
2-deoxi-D-glicose	Glicose
2,5-anidromanitol	Lactato
Glucosamina	Piruvato
N-acetilglucosamina	3-hidroxibutirato
1,5-anidroglucitol	3,4-di-hidroxibutanoato
Metilpalmoxirato	2-buten-4-oxide
2,4,5-triidroxipentanoato	2-mercaptacetato
	5-hidroxitriptofano

Adaptada de Mancini e Halpern, 2002.

► Monoaminas

As monoaminas são derivados de aminoácidos gerados no processo de descarboxilação. As principais monoaminas são as catecolaminas, entre elas a dopamina, norepinefrina, epinefrina, provenientes da fenilalanina; a serotonina, derivada da triptamina, e a histamina, derivada da histidina. As monoaminas atuam no organismo como neurotransmissores. A Tabela 21.5 indica a ação de cada uma delas sobre a ingestão alimentar.

Tabela 21.5 Ação das monoaminas na ingestão alimentar.

Aumentam a ingestão alimentar	Diminuem a ingestão alimentar
	Noraepinefrina
	Serotonina
	Dopamina

Adaptada de Mancini e Halpern, 2002.

► Peptídios

Os peptídios formados a partir da conjugação de dois ou mais aminoácidos podem ter ação direta no balanço energético. A Tabela 21.6 indica a ação de cada um sobre a

ingestão alimentar.

Tabela 21.6 Ação de peptídios na ingestão alimentar.

Aumentam a ingestão alimentar	Diminuem a ingestão alimentar
Ghrelina	Amilina
	Apolipoproteína IV
	Bombesina
	Ciclo (His-Pro)
	Colecistoquinina
	Enterostatina
	Glucagon
	GLP-1
	Peptídio liberador de gastrina (GRP)
	Insulina
	Leptina
	Neuromedinas B e C
	Somtostatina

Adaptada de Mancini e Halpern, 2002.

► Esteroides

Os esteroides participam ativamente do controle fisiológico do balanço energético conforme descrito na Tabela 21.7.

Tabela 21.7 Ação de esteroides na ingestão alimentar.

Aumentam a ingestão alimentar	Diminuem a ingestão alimentar
Megesterol	DHEA
Medroxiprogesterona	7-oxo-DHEA
	Oleilestrona

Adaptada de Mancini e Halpern. 2002.

Considerações finais | Metabolismo e fatores de risco para obesidade

A prevalência da obesidade está aumentando em proporções epidêmicas em todo o mundo nas últimas décadas, constituindo um grande problema de saúde pública na maioria dos países, por estar associada ao desenvolvimento de patologias crônicas.

Alta ingestão calórica e baixos níveis de atividade física estão intimamente relacionados com a sua prevalência. No que diz respeito ao metabolismo, existem diversos fatores de risco envolvidos.

Entre eles, podemos citar o cálculo inadequado do GMR, pois considerando que este é o principal componente do GET, e é a partir deste que o valor calórico final a ser indicado ao paciente é calculado a fim de proporcionar um BE negativo, uma superestimação ou subestimação dos valores de GMR mesmo pequena pode ser prejudicial para o tratamento da obesidade.

O QR também é um valioso preditor para obesidade, uma vez que quanto maior o QR, maior é a chance de o paciente ganhar peso, pois nessa situação a oxidação de carboidratos é privilegiada em detrimento da oxidação de gorduras. Logo, indivíduos com um QR alto têm mais chance de ganhar peso ao longo dos anos quando comparados a indivíduos com QR menor.

Podemos, portanto, identificar que o QR e GMR estão envolvidos em alterações de peso a longo prazo.

Bibliografia recomendada

- Bogardus C, Liljeja S, Ravussin E, Abbot W, Zawadzki J, Young Aet al. Familial dependence of the resting metabolic rate. *N Eng J Med.* 1986; 315:96-100.
- Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut flora in energy metabolism and metabolic disease. *Current Pharmaceutical Design.* 2009; 15:1546-1558.
- Carrasco N. Gasto energético de reposo medido em obesos y no obesos: comparación con la estimación por formulas y ecuaciones propuestas para población chilena. *Rev. med. Chile.* 2002; 130(1):51-60.
- Cercato C, Silva S, Sato A, Mancini M, Halpern A *Arq Bras Endocrinol Metabol.*

- 2000;44(1):45-48.
- Compher C, Cato R, Bader J, Kinosian B. Harris-Benedict equations do not adequately predict energy requirements in elderly hospitalized African Americans. *J. Med Assoc*. 2004;96(2):209-14.
- Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut flora: relevance in nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* 2011;31:15-31.
- De Lorenzo A, Tagliabue A, Andreoli A, Testolin G, Comelli M, Deurenberg P. Measured and predict resting metabolic rate in Italian males and females, aged 18-59y. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(3):208-14.
- Diener JRC. Calorimetria Indireta. *Rev Assoc Med Bras.* 1997; 43(3):245-253.
- Douglas CR. Metabolismo Energético. In: Douglas CR. *Tratado de Fisiologia aplicada à Nutrição*. São Paulo: Robe Editorial, 2002. pp. 85-94.
- Feet CA, Fett CRW, Marchinini J S. Gasto energético de repouso vs estimado e relação com a composição corporal de mulheres. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(6):1050-8.
- Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(5):775-89.
- Frankenfield DC. Bias and accuracy of resting metabolic rate equations in non-obese and obese adults. *Clin Nutr.* 2013; 32(6):976-82.
- Frankenfield DC, Rowe WA, Smith JS, Cooney RN. Validation of several established equations for resting metabolic rate in obese and nonobese people. *J Am Assoc.* 2003;103(9):1152-9.
- Frisard MI, Broussard A, Davies SS, Roberts II J, Rood J, Jonge *et al.* Aging, resting Metabolic Rate, and Oxidative Damage: results from the Louisiana Healthy Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):752-9.
- Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Kellie AR, Speakman RJ. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):941-8.
- Jonge L., Zhao X, Mattingly MS, Zuber SM *et al.* Poor Sleep Quality and Sleep Apnea Are Associated with Higher Resting Energy Expenditure in Obese Individuals with Short Sleep Duration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8): 2881-2889.
- Kien CL, Ugrasbul F. Prediction of daily energy expenditure during a feeding trial using measurements of resting energy expenditure, fat free mass, or Harris Benedict equations. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(4):876-80.
- Mancini MC, Halpern A. Aspectos Fisiológicos do Balanço Energético *Arq. Bras*

Endocrinol Metab. 2002;46(3):230-248.

- Muller JM, Bosy-Westphal A, Klaus S., Kreymann G, Luhrmann PM, Neuhausei Berthold *Met al.* World Heath Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy-expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1379-90.
- Porter C, Cohen NH. Indirect calorimetry in critically ill patients: role of the clinica dietitian in interpreting results. *J Am Diet Assoc.* 1996;96:49-57.
- Ravussin E, Swinburn BA. Energy Metabolism. In: Stunkard AJ, Wadden TA *Obesity: Theory and Therapy*. New York: Raven Press;1993. pp. 97-123.
- Ravussin E. Metabolic differences and the development of obesity. *Metabolism.* 1995;44(Suppl 9):12-4.
- Rodrigues AE. Padronização do gasto metabólico de repouso e proposta de nova equação para uma coorte feminina brasileira. (dissertação de mestrado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010.
- Rodrigues AE, Mancini MC, Dalcanale L, Melo ME, Cercato C, Halpern A [Characterization of metabolic resting rate and proposal of a new equation for a female Brazilian population]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(5):470-6.
- Rodrigues AE, Marostegan PF, Mancini MC, Dalcanale L, Melo ME, Cercato C *et al.* Análise da taxa metabólica de repouso avaliada por calorimetria indireta em mulheres obesas com baixa e alta ingestão calórica. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(1):76-84.
- Sabounchi NS, Rahmandad H, Ammerman A. Best-fitting prediction equations for basal metabolic rate: informing obesity interventions in diverse populations. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37(10):1364-70.
- Siervo M, Bertoli S, Battezzati A, Wells JC *et al.* Accuracy of predictive equations for the measurement of resting energy expenditure in older subjects. *Clin Nutr.* 2013; 25 (13):S0261-5614.
- Simonson DC, DeFronzo R. Indirect calorimetry: methodological and interpretative problems. *Am J Physiol.* 1990;258:E399-E412.
- Stephen A, Mc Clave MD, Lowen CL, Kleber M, Mc Connell J, Junj L, Goldsmith Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect Calorimetry. *J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(1):21-6.
- Stewart CL, Goddy CM, Bransom R. Comparison of two systems of measuring energy expenditure. *JPEN J Perenter Enteral Nutr.* 2005;29(3):212-7.
- Suman OE, Mlcak RP, Chinkes DL, Herndon DN. Resting energy expenditure in severely burned children: analysis of agreement between indirect calorimetry and

- prediction equations using the Bland-Altman method. *Burns*. 2006;32(3):335-42.
- Tverskaya R, Russel Rising, Brown D, Lifshitz F. Comparison of Several Equations and Derivation of a New Equation for Calculating Basal Metabolic Rate in Obese Children. *J Am Col of Nut*. 1998;17(4):333-336.
- Vasconcellos, M. Fontes de inadequação das recomendações internacionais sobre requerimentos humanos de energia para a população brasileira. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2002; 5(1):59-72.
- Yamada, T.M. Modelo de calorimetro indireto experimental. *Acta cir. Bras.* 1989;4(1):30-5.
- Warlich V, Anjos A. Aspectos históricos e metodológicos da medição e estimativa da taxa metabólica basal: uma revisão da literatura. *Cad. Saúde publica*. 2001;17(4):801-807.
- Warlich V, Anjos LA. Validação de equações de predição da taxa metabólica basal em mulheres residentes em Porto Alegre, R, S, Brasil. *Rev Saúde Publica*. 2001;35(1):39-45.
- Weir JBDV. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*. 1949;109:1-9.
- Weg MWV, Watson JM, Klesges RC, Clemens LHE, Slawson DL, McClanahan B. Development and cross-validation of a prediction equation for estimating resting energy expenditure in healthy African-American and European-American women. *European journal of Clinical Nutrition*. 2004;58:474-480.
- Weyer C, Pratley R E, Salbe A D, Bogardus C, Ravussin E, Tataranni AP. Energy expenditure, fat oxidation and body weight regulation: a study of metabolic adaptation to long term weight change. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85(3):1087-94.

Topografia do Tecido Adiposo I Da Lipodistrofia à Obesidade

João Eduardo N. Salles, Márcia Costa dos Santos, Carolina Ferraz e Gabriela Castilho

Introdução

A prevalência da obesidade (índice de massa corporal – IMC > 30 kg/m²) está aumentando mundialmente, e tem sido acompanhada por maior incidência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e doenças cardio e cerebrovasculares.

Muitos estudos prospectivos demonstraram que o excesso de gordura na região abdominal (obesidade central) está mais relacionada com aumento de mortalidade, intolerância à glicose, resistência insulínica (RI), dislipidemia e hipertensão (HA). Tal influência seria mediada pelo acúmulo de gordura no tecido visceral, sem correlação ao tecido adiposo total e subcutâneo. Alterações endócrinas que envolvem hormônios esteroides, hormônio de crescimento (GH) e insulina podem resultar no acúmulo de gordura abdominal.

A obesidade abdominal está associada à síndrome metabólica (SM) e é um fator independente para risco cardiovascular (RCV), assim como marcador de um tecido adiposo “disfuncional”. Entretanto, a presença isolada de SM não pode predizer risco global de doenças cardiovasculares (DCV).

Mais recentemente, estudo de Stefan *et al.* demonstrou que é possível identificar em obesos um fenótipo de distribuição de tecido adiposo metabolicamente benigna, que poderia atuar com um fator protetor.

Fisiologia do tecido adiposo

► Classificação

O tecido adiposo é composto pela gordura subcutânea e intra-abdominal, a qual se divide em visceral (formada principalmente pela gordura mesentérica e do omento) e retroperitoneal (engloba tecido adiposo da superfície ventral dos rins e ao longo do intestino). Märin *et al.* demonstraram que o tecido visceral tem correlação mais forte com alterações metabólicas e pressão arterial do que o tecido retroperitoneal.

Em ambos os sexos, tanto o tecido adiposo subcutâneo como o visceral aumentam com a idade e a elevação do peso. Mas, enquanto nas mulheres há aumento de tecido adiposo subcutâneo até os 60 a 70 anos, quando há incremento da gordura visceral, nos homens obesos há redução da gordura subcutânea após 50 anos. O predomínio da gordura abdominal pode ser explicado pelo aumento de tamanho e número (nos casos de obesidade mórbida) dos adipócitos. Em mulheres, as células do omento são menores e com menor atividade da lipoproteína lipase do que as do tecido adiposo subcutâneo.

O tecido adiposo visceral apresenta adipócitos metabolicamente mais ativos e sensíveis à lipólise, que leva a maior redução na gordura abdominal com a perda de peso.

O efeito genético na gordura visceral é aproximadamente 50% de variância fenotípica. Estudos recentes sugerem um grande número de genes, *loci* ou regiões cromossômicas distribuídas em diferentes cromossomos, que poderiam desempenhar a função de determinar a distribuição do tecido adiposo em seres humanos.

► Métodos de avaliação do tecido adiposo

O tecido adiposo visceral pode ser avaliado pelas medidas antropométricas (relação cintura-quadril [RCQ], cintura abdominal, diâmetro sagital do abdome) e por métodos de imagem (tomografia computadorizada [TC], ressonância nuclear magnética [RNM] e ultrassonografia [US]).

A RCQ não deve ser usada como fator independente de RCV, pois determina apenas a distribuição regional do tecido adiposo, o que é independente do grau de obesidade, e parece ser menos relacionada com a quantidade de gordura visceral, que é a mais associada a variações do perfil metabólico.

A circunferência abdominal, medida no ponto médio entre a borda inferior do gradil costal e da crista ilíaca, tem sido relatada como a mais correlacionada à quantidade de

tecido adiposo visceral e, portanto, mais relacionada com alterações metabólicas em ambos os sexos.

A TC de abdome é o padrão-ouro para avaliação do tecido adiposo corporal. O volume dos compartimentos do tecido adiposo (visceral e subcutâneo) pode ser medido com acurácia, apresentando percentual de erros de 1,2 e 0,5, respectivamente. Estudo de Kvist *et al.* demonstrou que áreas de gordura visceral de uma única imagem na região de L4-L5 está altamente relacionada com o total de gordura visceral em ambos os sexos.

A RNM tem demonstrado boa reprodutibilidade para avaliar volume de tecido adiposo total e visceral. A US do tecido adiposo subcutâneo e intra-abdominal (distância entre músculo abdominal e aorta, medidos a 5 cm do umbigo na linha xifourumbilical) para avaliação da gordura subcutânea e visceral pode ser considerada um bom preditor da gordura visceral.

► Metabolismo do tecido adiposo (lipólise, antilipólise e lipogênese)

As catecolaminas são potentes reguladores da lipólise nos adipócitos humanos por meio do estímulo dos receptores adrenérgicos β_1 , β_2 e β_3 (ativos principalmente nos adipócitos do omento) ou inibição dos adrenorreceptores α_2 .

Os sistemas envolvidos no controle inibitório da lipólise são controlados pela insulina e adenosina. A adenosa é um potente antilipolítico e agente vasodilatador e é considerado regulador tanto da lipólise quanto da sensibilidade insulínica (SI) no tecido adiposo humano. É mais encontrada no omento do que no tecido adiposo subcutâneo.

Em ambos os sexos e independentemente do grau da obesidade, as células adiposas femorais e glútea apresentam menor resposta lipolítica às catecolaminas que o tecido abdominal subcutâneo, que tem maior concentração e sensibilidade dos receptores β_1 e β_2 e reduzida afinidade e número de receptores α_2 .

O tecido visceral, em comparação ao abdominal subcutâneo e femoral, é mais sensível à lipólise induzida pelas catecolaminas, igualmente sensível aos receptores adrenérgico α_2 e menos sensível aos efeitos antilipolíticos da insulina.

O tecido adiposo é profundamente influenciado pela insulina. O efeito total da

insulina consiste em melhorar o armazenamento e bloquear a oxidação dos ácidos graxos livres (AGL). O armazenamento de gordura é estimulado pela insulina de várias maneiras. Mais importante, inibe profundamente a atividade da lipase hormônio-sensível no tecido adiposo. A insulina também promove a deposição de gordura circulante em tecido adiposo, que ativa a enzima lipoproteína lipase (LPL), catalisando a hidrólise de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-colesterol) e dos triglicerídios (TG) dos quilomícrons em AGL. A ação desta enzima torna os AGLs disponíveis para transferência para as células adiposas. A α -gliceroftofato, necessária para esterificação de AGL, é produzida do gliceraldeído fosfato; a enzima necessária, gliceraldeído fosfato desidrogenase, é também induzida pela insulina.

► Produtos endócrinos do tecido adiposo

Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo não é só especializado em armazenar e liberar lipídios, mas também atua como órgão endócrino, que sintetiza e secreta inúmeras citocinas e hormônios. Esta propriedade possibilita a comunicação dos adipócitos com outros órgãos e com o próprio tecido adiposo.

As células adiposas apresentam receptores hormonais, sendo os receptores para adenosina, insulina, glicocorticoides (GC), catecolaminas e testosterona (mais presentes no tecido visceral) os que têm maior papel funcional. Os receptores do GH, hormônios tireoidianos (HT) e estrogênio ainda não têm papel esclarecido.

Dentre os peptídios e compostos não peptídicos liberados pelo tecido adiposo destacam-se os apresentados a seguir.

■ *Lipoproteína lipase*

É o regulador de depósito celular de TG oriundos da circulação. A LPL é encontrada na membrana luminal do endotélio. Sua atividade é estimulada pela insulina e TG, sendo esta associação importante para distribuição do tecido adiposo corporal.

■ *Acylation-stimulating protein*

Considerada potente estimulante da síntese de TG nos adipócitos, a *acylation-stimulating protein* (ASP) é secretada após a liberação de ácidos graxos (AG) das

lipoproteínas ricas em TG e quilomícrons pela ação da LPL, aumentando o acúmulo de TG nos adipócitos. É estimulada pela insulina, porém exerce sua ação independente desta.

■ *Proteína transportadora de éster de colesterol*

A proteína transportadora de éster de colesterol (CETP) é responsável pela troca de éster de colesterol e TG entre as lipoproteínas, sendo um importante modulador do transporte reverso do colesterol entre HDL-colesterol, VLDL-colesterol e LDL-colesterol. A síntese e a secreção da CETP pelo tecido adiposo são estimuladas pelo jejum, dieta rica em colesterol e gordura saturada e insulina.

Shen *et al.* demonstraram que na obesidade há aumento da atividade da CETP no omento em relação ao tecido subcutâneo, o que é negativamente relacionado com o HDL-colesterol e com as taxas de HDL-2 e HDL-3, que favorecem um perfil aterogênico das lipoproteínas.

■ *Inibidor do ativador do plasminogênio 1*

É o maior regulador do sistema fibrinolítico. Sintetizado principalmente em hepatócitos e células endoteliais, mas também em plaquetas, músculo liso e adipócitos.

Na obesidade há aumento da secreção do inibidor ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) pelo tecido adiposo visceral, o que apresenta importante correlação a SM e risco de trombose e atherosclerose, particularmente com eventos coronarianos.

Entre os fatores secretados pelo tecido adiposo com função endócrina destacam-se os seguintes:

○ *Estrogênios*

Produzido no tecido adiposo pela ação da aromatase sobre os androgênios. A estrona, mais abundante estrogênio em mulheres na pós-menopausa e o segundo na pré-menopausa, deriva da produção ovariana, da aromatização da androstenediona no tecido adiposo e pelas adrenais.

A conversão de androstenediona para estrona aumenta de acordo com a idade e o peso em ambos os sexos. Em mulheres obesas há maior ação da aromatase no tecido

adiposo de nádegas e coxas do que no tecido subcutâneo.

O estrogênio sintetizado pelo tecido adiposo tem provável efeito paracrino, devido à presença de receptores nos adipócitos, e sofre estímulo da insulina e cortisol, que apresentam efeito sinérgico.

○ Leptina

É um hormônio polipeptídico produzido pelo tecido adiposo, produto do gene da obesidade (gene *ob*), localizado no cromossomo 7q32.1. Apresenta ação anorexígena, que regula a ingestão de alimentos e o gasto energético pela inibição da via orexigênica (neuropeptídio Y e *agouti related protein*) no núcleo arqueado e estimulando a via anorexigênica (hormônio estimulador do melanócito alfa [MSH- α] e transcrito regulado de anfetamina e cocaína [CART]) no núcleo paraventricular.

A secreção de leptina aumenta proporcionalmente ao tamanho dos adipócitos, sendo sua maior fonte o depósito adiposo subcutâneo por apresentar adipócitos maiores (50% mais largos que os do omento). Sua concentração é maior em mulheres do que em homens; e apresenta ritmo circadiano com sua acrofase durante a noite e nadir durante a tarde (pulsatilidade oposta ao ritmo cortisol/hormônio adrenocorticotrófico [ACTH]).

Sua secreção pelos adipócitos é modulada positivamente pela insulina, GC e pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A hiperleptinemia pode levar à disfunção transitória das células β pancreáticas, suprimindo a secreção insulínica e sua expressão gênica. Tal achado sugere a existência de um eixo adipoinsular, no qual a insulina estimula produção de leptina pelos adipócitos, inibindo a produção de insulina pelas células β .

○ Angiotensinogênio

É sintetizado primariamente no fígado e secretado em grande quantidade pelo tecido adiposo, principalmente visceral. Na circulação é clivado pela renina em angiotensina I, que, por ação da angiotensina-convertase, forma a angiotensina II, e localmente induz a conversão de pré-adipócitos em adipócitos.

O angiotensinogênio secretado pelo tecido adiposo apresenta importante papel no desenvolvimento do próprio tecido adiposo, assim como na hipertensão associada à obesidade. Ambos os receptores de angiotensina II (AT1 e AT2) estão expressos no

tecido adiposo e a sua sinalização via receptor AT2 promove aumento da massa adiposa, levando à intolerância à glicose. Vários estudos mostram que os sistemas de sinalização intracelular de insulina e angiotensina II estão conectados e influenciam um ao outro.

Agentes que inibem a ação da angiotensina II, como, por exemplo, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os bloqueadores do seu receptor AT1, levam à redução da pressão arterial e também ao aumento da SI em pacientes hipertensos previamente resistentes à insulina.

○ Adiponectina

É uma proteína sintetizada e secretada especificamente pelo tecido adiposo, produto do gene apM1. Também conhecida como GBP28 e seu homólogo acrp30 (ou adipoQ), é encontrada em altas concentrações na circulação periférica. Seus níveis séricos têm correlação negativa a glicemia, TG e insulinemia, portanto, estão diminuídos na obesidade central e periférica, independentemente do IMC, e no DM2.

A adiponectina tem associação a marcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR) e TNF, porém, outros marcadores ainda devem ser estudados.

Os fatores responsáveis pela regulação e expressão da adiponectina e sua relação com a ação da insulina permanecem incertos. Os níveis de adiponectina mostraram-se reduzidos em indivíduos com DCV, independentemente de obesidade e diabetes. Além disso, mostrou efeitos antiaterogênicos, diminuindo a estenose por ação direta nos macrófagos ou indireta no controle dos lípidos.

O uso de glitazona aumentou a produção de adiponectina pelos adipócitos, enquanto o uso de metformina manteve os níveis inalterados. Esses resultados indicam que o aumento de adiponectina está associado à melhora na ação da insulina e não diretamente ao controle glicêmico.

○ Fator de necrose tumoral alfa

Os adipócitos secretam e sofrem ação da citocina TNF- α , sendo mais expressa em indivíduos obesos, com distribuição semelhante no tecido adiposo visceral e subcutâneo.

Apresenta relação positiva com hiperinsulinemia e parece induzir fosforilação do

substrato do receptor de insulina (IRS-1) em serina, o que contribui para RI. Além disso, reduz a expressão do transportador de glicose GLUT-4, aumenta ação da lipase hormônio-sensível e diminui a atividade da lipase lipoproteica, o que limita a entrada de AG para os adipócitos, evitando sua hipertrofia e atuando como um “adipostato”.

○ Peroxisome proliferator-activated receptor γ

É um fator de transcrição nuclear de tecido encontrado em três isoformas, $\gamma 1$, $\gamma 2$ e $\gamma 3$, sendo a isoforma $\gamma 1$ a mais recorrente no tecido adiposo. Sua ativação resulta em expressão dos seus genes-alvo. No tecido adiposo subcutâneo está envolvido na diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros. Na obesidade, parece estar envolvido na indução da apoptose de adipócitos grandes.

○ Interleucina 6

É uma citocina liberada predominantemente pelo tecido adiposo visceral, e tem sua expressão estimulada por ação do TNF- α . Parece ter ação parácrina e autócrina na regulação da função dos adipócitos que levam à redução da atividade da LPL e consequente aumento de AG e TG hepáticos, culminando em hipertrigliceridemia e esteatose hepática.

Também está envolvida no estímulo da síntese de proteínas de fase aguda e da síntese de cortisol adrenal por estímulo ACTH hipofisário e hormônio liberador de corticotrofinas (CRH) hipotalâmico.

○ Insulin-like growth factor

É um potente fator de proliferação e diferenciação de pré-adipócitos, com ação tanto parácrina como autócrina e regulado pelo GH e cortisol.

A distribuição dos peptídios, compostos não peptídicos e dos fatores com função endócrina secretados pelos adipócitos, no tecido adiposo, está resumida na Tabela 22.1.

Fisiopatologia do tecido visceral

Conforme citado, indivíduos com obesidade central, principalmente a visceral, têm

maior predisposição a complicações metabólicas e cardiovasculares. Questiona-se o mecanismo existente por trás da distribuição regional do tecido adiposo. A vascularização e a atividade metabólica do tecido adiposo visceral podem estar envolvidas com a predisposição a complicações na obesidade.

Na obesidade visceral há aumento da atividade lipolítica em relação a outros locais de tecido adiposo, o que está relacionado com a maior expressão de receptores beta-adrenérgicos, principalmente β_3 , associado a menor expressão de adrenorreceptores α_2 . Isto resulta em maior mobilização de AG para o sistema porta hepático, levando à redução do *clearance* hepático de insulina por degradação e inibição de sua ligação, provocando hiperinsulinemia sistêmica, assim como inibição da supressão da produção hepática de glicose pela insulina. Além disso, os AG aceleram a gliconeogênese por fornecerem contínua fonte de energia (trifosfato de adenosina [ATP]) e substrato, e levam a maior síntese e secreção de VLDL-colesterol pelo aumento da esterificação de AG e menor degradação de apolipoproteína B.

Tabela 22.1 Fatores liberados e expressos pelo tecido adiposo subcutâneo e pelo tecido adiposo visceral e ação dos adipócitos.

Fator liberado	Tecido adiposo VISCERAL	Tecido adiposo SUBCUTÂNEO
LPL	+	++ (obesidade mórbida)
CETP	++	+
PAI -1	++	+
Leptina	+	++
Angiotensinogênio	++	+
Adiponectina	+?	++?
TNF- α	+	+
Interleucina-6	++	+
Fator expresso	VISCERAL	SUBCUTÂNEO
PPAR- γ	+	++
PPAR- γ (OBESOS)	++	+

Ação nos adipócitos	VISCERAL	SUBCUTÂNEO
Insulina	+	++
Catecolamina	++	+

Adaptada de Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev. 2000; 21(6): 697-738. LPL: lipoproteína lipase; CETP: proteína transportadora d éster de colesterol; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio 1; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa PPAR- γ : peroxisome proliferator-activated receptor gamma.

No tecido muscular esquelético, a elevação de AG induz a redução da SI periférica e à menor disponibilidade de glicose. A alteração, associada à menor extração hepática de insulina, ocasiona hiperinsulinemia periférica, inibição da lipólise do tecido adiposo subcutâneo e consequente aumento do tecido visceral (omento e mesentérico). Estudos de Simoneau *et al.* mostraram que a ocorrência de TG no interior dos miócitos pode ser responsável pela RI.

Tais alterações resultam em hiperinsulinemia, RI, intolerância à glicose e dislipidemia. Em indivíduos obesos com predisposição genética ao DM2, a exposição crônica a altas concentrações de AGs contribui para maior RI muscular e para falência de células β pancreáticas. Essas são incapazes de aumentar a secreção de insulina para vencer a RI periférica, e também reduzem sua resposta à hiperglicemia pós-prandial (secreção de insulina estimulada pela glicose), desencadeando o diabetes.

O aumento de AGL tem sido considerado a ligação entre a obesidade visceral e a RI, entretanto, as adipocinas liberadas pelo tecido adiposo visceral e outras alterações metabólicas, endócrinas e hemodinâmicas associadas à obesidade central também têm papel importante.

Algumas alterações endócrinas são mais pronunciadas na obesidade visceral do que nos demais fenótipos. É característico o aumento da secreção de cortisol que resulta de eixo hipotalâmico-hipofisário hiperativado e/ou hipersensível, o que representa em parte uma resposta alterada ao estresse agudo e/ou crônico. O hipercortisolismo, juntamente com hiperinsulinemia (HI), leva à redução da LPL e da atividade lipolítica que resulta em acúmulo de gordura semelhante à síndrome de Cushing. A testosterona é outro hormônio que parece atuar na redução da gordura visceral por aumentar a lipólise nos adipócitos viscerais e reduzir a ação da LPL.

Estudo de Stefan *et al.* identificou o fenótipo de “obesidade benigna”. Foram

selecionados 314 indivíduos com pelo menos um dos critérios: IMC > 27 kg/m², história familiar de DM2 e diagnóstico prévio de DM gestacional ou intolerância à glicose. Estes foram separados em 3 grupos de acordo com peso corporal: peso normal (IMC < 25 kg/m²), sobrepeso (IMC 25 a 29,9 kg/m²) e obesos (IMC ≥ 30 kg/m²). Analisaram-se as seguintes variáveis: gordura corporal total, visceral, subcutânea e hepática; lipídio intramiocelular (IMCL) e entre as fibras musculares (extramiocelular – EMCL); glicemia, peptídeo C e insulina dosados nos tempos do teste de tolerância oral com 75 g de glicose; e espessura da íntima e média da artéria carótida comum (marcador precoce de aterosclerose). Os dados estão listados na Tabela 22.2.

De acordo com o resultado do estudo pode-se concluir:

- Dentre o grupo de obesos, 25% apresentaram alta SI e baixa espessura da íntima, sendo denominados obesos com fenótipo benigno. Não houve diferença estatística entre este grupo e indivíduos com peso normal quanto à SI
- Foi encontrado que a medida da gordura visceral pode discriminar indivíduos normais e com sobrepeso que apresentam ou não RI. Entretanto, no grupo dos obesos a gordura abdominal não é um bom parâmetro para distinguir indivíduos obesos com e sem RI. O tecido adiposo visceral foi menor nos obesos insulinossensíveis do que nos obesos resistentes, porém sem diferença estatística
- Observou-se que a porcentagem da gordura hepática é o fator determinante da obesidade metabolicamente benigna. O grupo de obesos insulinossensíveis apresentou 54% menos de acúmulo de gordura hepática do que o grupo obeso-resistente. A prevenção e redução da gordura hepática pode ser um fator importante para manter a SI e prevenir aterosclerose, mesmo quando há obesidade
- Não houve diferença dos IMCL no grupo peso normal, sobrepeso e obesos insulinorresistentes. Entretanto, houve menor concentração dos IMCL no grupo insulinossensíveis do que o grupo obeso-resistentes, mas sem diferença estatística
- A insulinemia de jejum mostrou-se forte preditor de fenótipo de obesidade benigna. valor de corte de 7,63 µIU/mg identificou indivíduos com fenótipo benigno, com sensibilidade de 97% e especificidade de 88%
- Mecanismos genéticos da obesidade benigna não estão bem elucidados. Em um subgrupo de 51 pacientes, observou-se que o polimorfismo isolado do gene do receptor de adiponectina 1 (ADIPOR 1) e da lipase hepática foi mais frequente no

grupo dos obesos sensíveis do que nos resistentes ($p < 0,001$).

Com a identificação de um fenótipo benigno de obesidade, pode-se proteger da RI e aterosclerose. Tais dados sugerem que o aumento da gordura ectópica hepática pode ser mais importante que o tecido adiposo visceral na discriminação deste fenótipo benéfico de obesidade.

Tabela 22.2 Características clínicas, demográficas e metabólicas de grupos com diferentes graus de adiposidade e sensibilidade à insulina.

Características	Grupo				Valor P	
	Peso normal	Sobrepeso	Obeso			
			Obeso-IS (sensível à insulina)	Obeso-IR (resistente à insulina)		

Demográficas e antropométricas

Sexo, F/M	45/9	70/63	19/12	59/37	< 0,001
Idade, anos	$44,8 \pm 1,6$	$46,5 \pm 1,0$	$46,5 \pm 1,9$	$45,8 \pm 1,2$	0,92
Peso, kg	$64,8 \pm 1,0$	$82,9 \pm 0,8$	$99,6 \pm 2,2$	$98,7 \pm 1,4$	< 0,001
Altura, cm	$169,0 \pm 1,0$	$172,0 \pm 1,0$	$172,0 \pm 1,0$	$170,0 \pm 1,0$	0,03
Circunferência da cintura, cm	$79,2 \pm 1,0$	$94,0 \pm 0,7$	$104,6 \pm 1,7$	$107,4 \pm 1,0$	< 0,001
Gordura corporal %	$26,9 \pm 1,0$	$29,9 \pm 0,6$	$36,6 \pm 1,3$	$36,9 \pm 0,8$	< 0,001
Esteatose hepática, % de indivíduos	6	27	29	56	< 0,001

Metabólicas

Glicemia em jejum, mg/dl	$92,25 \pm 1,44$	$95,14 \pm 0,09$	$91,17 \pm 1,26$	$97,30 \pm 0,09$	0,001
Glicemia 2 h após ingestão de glicose, mg/dl	$125,41 \pm 5,05$	$124,50 \pm 2,70$	$122,34 \pm 5,95$	$135,32 \pm 3,96$	0,09
Insulina em jejum, μ U/l/ml	$5,33 \pm 0,29$	$7,92 \pm 0,43$	$5,62 \pm 0,29$	$13,10 \pm 0,58$	< 0,001

Ácidos graxos livres em jejum, mg/dl	$19,7 \pm 0,9$	$17,0 \pm 0,6$	$21,7 \pm 2,2$	$19,0 \pm 0,6$	0,001
Colesterol, mg/dl					
Total	198 ± 5	195 ± 3	193 ± 6	193 ± 3	0,91
LDL-c	121 ± 4	125 ± 3	117 ± 5	127 ± 3	0,24
HDL-c	61 ± 2	51 ± 1	53 ± 2	49 ± 1	< 0,001
Triglicerídos, mg/dl	96 ± 5	122 ± 8	142 ± 30	132 ± 10	0,02
HOMA-IR, UA	$1,41 \pm 0,10$	$2,16 \pm 0,12$	$1,45 \pm 0,06$	$3,63 \pm 0,15$	< 0,001
Depuração (clearance) de insulina, UA	$6,75 \pm 0,30$	$5,73 \pm 0,16$	$6,35 \pm 3,10$	$4,37 \pm 0,11$	< 0,001
Adiponectina, $\mu\text{g}/\text{ml}$	$18,53 \pm 1,74$	$13,11 \pm 0,59$	$16,55 \pm 1,73$	$12,41 \pm 0,61$	< 0,001

Fonte: Stefan *et al.* Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. Arch Intern Med. 2008; 168(15):1609-16. LDL-c: colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; HDL-c: colesterol de lipoproteínas de alta densidade; HOMA-IR: *homeostatic model assessment-insulin-resistance*.

Bibliografia recomendada

- Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. J Clin Invest. 1995; 96:88-98.
- Berne RB, Levy MN. Tratado de fisiologia humana. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- Björntorp P. “Portal” adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. Arteriosclerosis. 1990;10:493-6.
- Björntorp P. Endocrine abnormalities in obesity. Diabetes Rev. 1997; 5:52-68.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulinresistance and NIDDM Diabetes. 1995; 45:3-10.
- Carvalho-Filho MA, Carvalheira JBC, Velloso LA *et al.* Cross-talk das vias de sinalização com a associação entre diabetes melito e hipertensão arterial e doença cardiovascular. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007; 51(2):195-203.
- Despre’s JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature. 2006; 444(7121):881-7.
- Greeshma KS *et al.* Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic

- factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:2450-7.
- Hu FB, Willett WC, Li T et al. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med*. 2004; 351:2694.
- Kissebah AH. Central obesity: measurement and metabolic effects. *Diabetes Rev*. 1997 5:8-20.
- Kvist H, Chowdhury B, Grangard U et al. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr*. 1988; 48:1351-61.
- Márin P, Andersson B, Ottoson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, Holm G, Sjöström L, Björntorp P. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism*. 1992 Nov; 41(11):1242-8
- Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes*. 2003; 52(3):667-74.
- Pouliot MC, Després JP, Lemieux S et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994; 73:460-8.
- Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:670-6.
- Shen GX, Zhang JY, Blanchard R, Zhang HF, Hayden M, McPherson R, Angel A. Analysis of cholesteryl ester transfer activity in adipose tissue. *Int J Obes relat Metab Disord*. 1996 Mar; 20 Suppl 3:S114-20.
- Simoneau JA, Colberg SR, Thaete FI et al. Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women. *J FASEB*. 1995; 9:273-8.
- Stefan N, Kantartzis K, Machann J et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. 2008; 168(15):1609-16.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000; 21(6): 697-738.
- Wajchenberg BL. β -Cell Failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Reviews*. 2007; 28 (2):187-218.

Avaliação do Paciente com Obesidade e Síndrome Metabólica

Ruy Lyra, Mônica de Oliveira e Ney Cavalcanti

Introdução

Síndrome metabólica (SM) é um termo utilizado para designar um conjunto de fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) que ocorrem juntos com mais frequência do que ao acaso. Esses componentes incluem obesidade abdominal, resistência insulínica (RI), dislipidemia, disglicemia, hipertensão arterial (HA) e estão associados a outras comorbidades, tidas como estados pró-trombótico e proinflamatório, doença hepática gordurosa não alcoólica, bem como distúrbios reprodutivos. A SM frequentemente acompanha a utilização de dieta aterogênica e estilo de vida sedentário, que resultam em aumento de adiposidade.

O elo entre os diversos componentes da síndrome, apesar de não ser claramente definido, parece ser a existência da RI e da obesidade abdominal que permeiam a maioria das diferentes manifestações da doença. A obesidade, particularmente a abdominal, está associada à RI na utilização periférica da glicose e dos ácidos graxos (AG). O binômio RI/hiperinsulinemia, portanto, aumenta o risco de desenvolvimento de DM2. Além disso, a associação desse binômio com hiperglicemia e citocinas derivadas do tecido adiposo (adipocitocinas) pode levar à disfunção endotelial, perfil lipídico alterado, HA e inflamação vascular, os quais carreiam o desenvolvimento da DCV aterosclerótica.

Embora a SM não seja um indicador de risco absoluto, já que ela não contempla muitos outros fatores de risco cardiovascular, tais como idade, sexo, tabagismo e níveis de low density lipoprotein cholesterol (LDL-colesterol), ela parece dobrar o risco para DCV e quintuplicar o desenvolvimento de DM2.

O aumento na prevalência da obesidade em todo o mundo nas últimas décadas é um importante fator causal do incremento no número de portadores de RI/hiperinsulinemia e SM, bem como na exacerbação do risco para o desenvolvimento de DCV e do DM2 doenças que também vêm crescendo em prevalência nos últimos anos.

Vários critérios diagnósticos têm sido propostos por diferentes organizações desde a última década, gerando confusão e heterogeneidade nas publicações científicas sobre a SM. Neste capítulo, além destes critérios, serão abordadas a fisiopatologia da síndrome e as condições associadas.

A importância da obesidade

Obesidade é uma doença crônica que vem aumentando de prevalência entre adultos, adolescentes e crianças, sendo considerada uma epidemia global. Na maioria das populações a prevalência de sobrepeso e obesidade tem se elevado nos últimos 20 anos. Dados norte-americanos demonstram que o risco de um indivíduo evoluir para sobrepeso ou obesidade ao longo da vida é de 50% e 25%, respectivamente.

O excesso de tecido adiposo tem sido considerado um fator de risco para doenças cardiométrabólicas relacionadas, tais como DCV e DM2. No entanto, várias observações destacam que, mais do que o excesso de gordura em si, a distribuição de gordura, em especial nas regiões centrais do corpo (também denominadas como gordura visceral, intra-abdominal ou omental), desempenha um papel importante nestas associações. Estudos têm mostrado que indivíduos com obesidade central apresentam uma elevada incidência de RI, quando comparados àqueles com obesidade subcutânea e que esta é o maior fator de ligação com a síndrome metabólica.

O aumento do peso corporal parece ser o maior fator de risco para a SM. No Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), a SM estava presente em 5% dos participantes com peso normal, 22% daqueles com sobrepeso e em 60% daqueles com obesidade. Já no Framingham Heart Study, verificou-se, durante 16 anos de acompanhamento, que 21 a 45% de incremento no risco de desenvolvimento da SM estão associados a um aumento ponderal de 2,25 kg ou mais. Nesse sentido, ainda foi observada uma correlação positiva e direta entre circunferência abdominal e o aparecimento da SM.

Fisiopatologia

Apesar de nem todo portador de sobrepeso ou obesidade ser metabolicamente disfuncional, a maioria apresenta RI, o que aumenta o risco de desenvolvimento de algumas doenças em que a disfunção endotelial se faz presente.

A obesidade parece desempenhar um papel preponderante no desenvolvimento da RI, a qual pode ser observada no tecido adiposo, no fígado ou mesmo no músculo.

► Resistência insulínica no tecido adiposo

A RI no tecido adiposo parece desempenhar um importante papel na fisiopatologia da SM. O excesso de massa de tecido adiposo resulta no aumento do turnover dos ácidos graxos livres (AGL).

Sob condições normais, a insulina inibe a lipólise do tecido adiposo. Entretanto, em condições de resistência, esta não é capaz de suprimir adequadamente a lipólise, aumentando a quantidade de AGL liberado no plasma. A RI não apenas parece aumentá-los, mas, de modo inverso, elevados níveis de AGL também parecem causar RI.

O tecido adiposo também contribui para a fisiopatologia da SM por meio da excessiva liberação de citocinas pró-inflamatórias, as quais podem ter ações endócrinas (interferindo na RI hepática ou da musculatura esquelética, por exemplo) e parácrinas (modificando a ação da insulina localmente no adipócito).

► Resistência insulínica no fígado

O fígado é importante órgão da ação insulínica. Sob condições fisiológicas normais, a insulina aumenta a transcrição de diversos genes responsáveis pela biossíntese de triglicerídos (TG), assim como reduz a produção e secreção do VLDL-colesterol (ver: low density lipoprotein). Em relação à apolipoproteína B, além de reduzir a produção e a secreção, a insulina é capaz de aumentar sua degradação. Quando chega ao fígado, o excesso de AGL deve ser estocado ou oxidado. Entretanto, seu fluxo é elevado no fígado de pacientes insulinorresistentes. Assim, o excesso de TG é secretado como VLDL-c.

A dislipidemia associada à RI parece ser consequência direta da secreção aumentada de VLDL-c pelo fígado. A hipertrigliceridemia está tipicamente associada às reduções no HDL-c (high density lipoprotein). Esse processo é catalisado pela ação da CETP (cholesterol ester transfer protein), enzima capaz de transferir éster de colesterol do núcleo de partículas ricas em TG para o HDL-c, gerando uma partícula de HDL-c menor e mais rica em TG. Esta partícula menor torna-se substrato melhor para ação da lipase hepática, o que resulta em uma partícula mais facilmente degradada pelos rins, reduzindo, portanto, a ação antiaterogênica do HDL-c. Ainda por influência da hipertrigliceridemia, as partículas de LDL-c são também enriquecidas com TG, o que as torna pequenas e mais densas e, assim, mais aterogênicas.

► Resistência insulínica no músculo

O aumento de AGL no músculo rompe a harmônica relação do ciclo glicose-AGL. Normalmente a insulina é capaz de determinar a captação muscular de glicose. O excesso de AGL reduz a sensibilidade insulínica (SI) no músculo, inibindo a captação da glicose mediada pela insulina.

► Resistência insulínica e citocinas

A SM está associada a um estado inflamatório, o que é evidenciado pelas concentrações aumentadas de moléculas inflamatórias, tais como proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), resistina, interleucina-6 (IL-6) e interleucina-18, entre outros.

O excesso de produção da IL-6 e do TNF- α , por exemplo, resulta em mais RI e lipólise dos estoques de TG do tecido adiposo, causando, mais uma vez, o aumento dos níveis de AGL circulantes. Citocinas e AGL também aumentam a produção de fibrinogênio e do plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), resultando em um estado pró-trombótico. De modo inverso, como observado na obesidade, os níveis de moléculas anti-inflamatórias, como adiponectina, estão reduzidos nos portadores da SM em decorrência de redução na sua síntese e na sua secreção.

Classificação

Não há uniformidade na literatura quanto à melhor definição da SM. As classificações têm suas particularidades, e as mais aceitas atualmente são a do National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel (NCEP ATP III), a da International Diabetes Federation (IDF) e outras sociedades e a da World Health Organization (WHO). Entretanto, ainda existem as classificações do Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) e da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). A falta de uniformidade dificulta a comparação de diferentes estudos, o que torna o tema ainda mais complexo. Apesar das divergências entre as definições, a maioria das sociedades concorda que os componentes centrais são obesidade abdominal, RI, dislipidemia e hipertensão arterial (HA).

As primeiras classificações surgiram no final da década de 1990 com as publicações do EGIR e da WHO. A definição da WHO (Tabela 23.1) enfatiza a RI como o maior fator de risco e a considera essencial para o diagnóstico, identificada como hiperinsulinemia, intolerância à glicose ou DM2. Para avaliação da RI nos pacientes com níveis glicêmicos normais, faz-se necessário o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, técnica laboratorial complexa que inviabiliza a realização na prática clínica. Foram validadas então a utilização do HOMA (homeostase model of assessment) ou da medida da insulina de jejum para a definição da RI. Entretanto, a simples dosagem desta insulina exige ensaio laboratorial mais complexo e não há uniformidade metodológica, o que continua tornando o critério da WHO difícil de ser utilizado no dia a dia. De acordo com a WHO, o objetivo primário do diagnóstico da SM é identificar indivíduos com elevado risco para o desenvolvimento de DCV, assim como atentar para o risco de indivíduos não diabéticos desenvolverem diabetes, o que torna a avaliação da RI um ponto fundamental. Desse modo, para a WHO, o diagnóstico da SM deve ser fundamentado em marcadores de RI associados a mais 2 outros fatores como obesidade, hipertensão, níveis de TG elevados, HDL-c reduzido ou microalbuminúria. Há 2 outros pontos que tornam os critérios da WHO menos utilizados: um é a necessidade de realização da microalbuminúria, exame também dispendioso, e outro é o elevado ponto de corte da pressão arterial (PA). Tal ponto foi revisado, tendo sido reduzido de 160×90 mmHg para $> 140 \times 90$ mmHg. Os critérios da EGIR são semelhantes aos da WHO, mas não consideram a microalbuminúria como base para o diagnóstico.

Tabela 23.1 Critérios da WHO para definição da SM.

Presença de diabetes <i>mellitus</i> , intolerância à glicose ou resistência à insulina e dois ou mais dos critérios abaixo	
Hiperlipidemia	Triglicerídos $\geq 150 \text{ mg/dl}$ e/ou HDL-c $< 35 \text{ mg/dl}$ em homens e $< 39 \text{ mg/dl}$ em mulheres
Obesidade central	Relação cintura-quadril $> 0,90$ em homens e $> 0,85$ em mulheres e/ou IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$
Hipertensão arterial	Pressão arterial $\geq 140 \times 90 \text{ mmHg}$
Microalbuminúria	Excreção urinária de albumina $\geq 20 \mu\text{g/min}$

Em 2001, o NCEP desenvolveu sua primeira orientação em relação à SM, focada essencialmente no risco de DCV. A definição, ao contrário da WHO e da EGIR, não considerava a RI *per se* como fundamental para o diagnóstico. Posteriormente, os critérios do NCEP ATP III foram atualizados enfatizando as alterações glicêmicas na definição, incluindo explicitamente o diabetes e reduzindo o ponto de corte da glicemia de jejum (GJ), tendo sido alterado para 100 mg/dl, como firmado pela American Diabetes Association (ADA). A definição atual do ATP III ratifica o diagnóstico da SM com quaisquer de 3 dos 5 critérios: obesidade centrípeta, hipertensão, hipertrigliceridemia, HDL-c baixo ou disglicemia, conforme a Tabela 23.2. A classificação do NCEP é uma das mais utilizadas por sua praticidade e facilidade de execução. Entretanto, por não utilizar a avaliação da RI, já incluindo aqueles com alterações no metabolismo da glicose, exclui do diagnóstico uma grande parcela de pacientes de potencial risco.

Em 2003, a AACE também publicou seus critérios diagnósticos, objetivando demonstrar a interdependência de doenças metabólicas e DCV. Os critérios são focados na RI, mas excluem os pacientes diabéticos do diagnóstico.

Em 2006, a IDF propôs novos critérios para a síndrome. A nova definição considerava a obesidade central como um critério essencial para o diagnóstico e assumia diferentes pontos de corte para a cintura, variando de acordo com a etnia da população a ser estudada. Entretanto, por falta de dados específicos não assumiam um ponto definido para a população sul-americana conforme observado na Tabela 23.3. Por extrapolação, o ponto de corte foi estabelecido em $\geq 90 \text{ cm}$ para homens e em ≥ 80

cm para mulheres para indivíduos da América do Sul e da América Central. A origem étnica do paciente deve ser considerada, e não o local onde ele nasceu. Um brasileiro com ascendência europeia deve ser avaliado com o ponto de corte para os europeus, por exemplo.

A IDF, a American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI), a World Heart Federation (WHF), a International Atherosclerosis Society (IAS) e a International Association for the Study of Obesity (IASO) publicaram um posicionamento científico na tentativa de harmonizar as diferentes definições da síndrome em um único critério. O documento conjunto e oficial não mais apontava a obesidade centrípeta como condição essencial para o diagnóstico, mas persistia valorizando diferentes pontos de corte para diversas populações. Dessa maneira, para diagnosticar a SM pela nova definição, são necessários 3 dos seguintes critérios: circunferência abdominal aumentada para definida população, hipertrigliceridemia, HDL-c baixo, HA ou alterações no metabolismo da glicose, conforme Tabela 23.4.

Tabela 23.2 Critérios do NCEP ATP III para definição da SM.

Critério	
Obesidade abdominal	Cintura > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres
Triglicerídios séricos	$\geq 150 \text{ mg/dl}$ ou tratamento para hipertrigliceridemia
HDL-colesterol	< 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres ou tratamento
Hipertensão arterial	Pressão $\geq 130 \times 85 \text{ mmHg}$ ou tratamento com fármacos hipotensores
Glicemia de jejum	Glicemia de jejum $\geq 100 \text{ mg/ dl}$ ou tratamento com fármacos hipoglicemiantes

Tabela 23.3 Valores específicos da circunferência abdominal de acordo com etnia.

Etnia	Homens Valor da circunferência	Mulheres Maior ou igual
Europeus	94 cm	80 cm

Caucasianos (risco muito elevado)	94 cm	80 cm
(alto risco)	102 cm	88 cm
Sul asiáticos	90 cm	80 cm
Chineses	85 cm	80 cm
Japoneses	85 cm	90 cm
Oriente Médio/Mediterrâneo	94 cm	80 cm
África Subsaariana	94 cm	80 cm
Américas do Sul e Central	90 cm	80 cm

Diante do exposto, apesar da heterogeneidade das definições, esforços têm sido dispensados no intuito de uniformizar o diagnóstico da SM. Considerando as diferenças das populações (e consequentemente a necessidade de adotar pontos de corte mais específicos) e a facilidade de aplicação dos critérios, o posicionamento conjunto da IDF com outras sociedades (mas não ratificado pela ADA) parece, no momento, o mais oportuno.

Condições associadas

► Síndrome metabólica e esteato-hepatite não alcoólica

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA, nonalcoholic steatohepatitis - NASH) é considerada uma epidemia emergente. Tem sido prevalente em mais de 30% dos adultos nos países desenvolvidos, com contínuo incremento. Nos dias de hoje, a esteatose hepática é a doença hepática crônica mais comum em todo o mundo. Além disso, ela constitui um importante fator de risco para a progressão para doença em estágio final de fígado. Em crianças, a prevalência de esteatose hepática não alcoólica varia entre 13% e 80%, mostrando forte correlação positiva com a obesidade. Com o aumento contínuo da obesidade nos países ocidentais, a prevalência de DHGNA seguiu uma tendência semelhante, uma vez que essa condição está intimamente associada à obesidade, resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia, sendo ainda considerada como a manifestação hepática da SM. Ainda, quase 2/3 dos pacientes com obesidade e DM2 diabetes apresentam esteatose hepática. Entre os pacientes com DHGNA, a SM

tem sido associada ao aumento do risco para esteatohepatite não alcoólica e fibrose, bem como para evolução para insuficiência hepática. A doença gordurosa hepática não alcoólica inclui uma variedade de achados patológicos que vão desde leve esteatose e esteato-hepatite não alcoólica (NASH) até cirrose hepática. Um diagnóstico presuntivo dessas afecções pode ser feito em pacientes com elevação das aminotransferases e/ou aumento da ecogenicidade hepática pelos exames de imagem, na ausência de outras causas de doença hepática. Entretanto, para o diagnóstico definitivo da NASH, há necessidade de estudo histológico, realizado pela biopsia hepática.

Tabela 23.4 Critérios da IDF para a definição da SM.

Obesidade abdominal	Definição população específica (Tabela 23.3)
Triglicerídios séricos	$\geq 150 \text{ mg/dl}$ ou tratamento para hipertrigliceridemia
HDL-colesterol	$< 40 \text{ mg/dl}$ em homens e $< 35 \text{ mg/dl}$ em mulheres ou tratamento específico
Hipertensão arterial	Pressão $\geq 130 \times 85 \text{ mmHg}$ ou tratamento com fármacos hipotensores
Glicemias de jejum	Glicemia de jejum $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ou tratamento com fármacos hipoglicemiantes

O fígado desempenha importante papel no metabolismo dos AGL. O tecido adiposo em abundância, como observado nos pacientes obesos, libera maior quantidade de AGL, a qual deve ser oxidada ou armazenada no fígado. Alterações como redução na oxidação dos AGL e na exportação da gordura e disfunção mitocondrial ocasionam deposição de gordura hepática. O aporte excessivo de AGL para o fígado provoca aumento das ceramidas, substâncias relacionadas com o aumento da taxa de apoptose dos adipócitos. Associados a isso, fatores de transcrição e adipocinas também parecem desempenhar papel relevante no desenvolvimento da doença. Assim, inicialmente, existe um pequeno aumento nos marcadores de necrose hepática, principalmente de aminotransferase glutâmico-pirúvica (TGP). Posteriormente, a formação de peróxidos e radicais livres aumenta devido à entrada dos AGL nas mitocôndrias, e a doença progride com inflamação e degeneração hepatocelular. O aumento no estresse oxidativo danifica as membranas plasmáticas, o DNA mitocondrial e as proteínas relacionadas

com cadeias respiratórias, levando, por fim, ao comprometimento histológico e funcional do figado.

A doença hepática gordurosa não alcoólica pode resultar da RI, mas também pode ser sua causa, desempenhando um papel central na fisiopatologia da SM. Um estudo prospectivo japonês que acompanhou 4.401 participantes, dos quais 812 (18%) apresentavam NASH na linha de base, concluiu que a SM é um forte preditor para NASH, além de a regressão da doença ser muito mais improvável nos portadores da SM na linha de base.

Até hoje não está claro por que alguns pacientes progressam da simples esteatose para NASH, para cirrose hepática ou mesmo para o carcinoma hepatocelular. Fatores genéticos parecem ser importantes, assim como o papel de citocinas, como o TNF- α e o estresse oxidativo, na evolução da doença.

► Síndrome metabólica e doença renal crônica

Pacientes portadores da SM parecem apresentar uma maior prevalência de insuficiência renal crônica (IRC), definida como clearance de creatinina abaixo de 60 mA/min/1,73 m² e microalbuminúria. Dados do NHANES III demonstraram, em uma análise multivariada, que a SM aumentou significativamente o risco de IRC, com risco relativo de 2,6 para redução da filtração glomerular e de 1,9 para microalbuminúria.

Em uma coorte prospectiva, 10% dos indivíduos com SM na linha de base desenvolveram subsequentemente IRC, em comparação com 6% entre aqueles sem a SM.

► Síndrome metabólica e síndrome dos ovários policísticos

Há uma tendência de superposição substancial entre o fenótipo da SOP e a SM, que faz com que a obesidade, a intolerância à glicose, a HA, a doença macrovascular e a dislipidemia sejam, muitas vezes, encontradas nas duas síndromes.

Apesar de a obesidade não fazer parte dos critérios definidores da SOP, ela está presente em até 80% dos casos. Ainda não se sabe por que há esta incidência maior. A adiposidade aumentada predispõe a uma maior circunferência abdominal, marcador de risco para DCV. Além disso, também está associada a elevado risco de alterações

menstruais e hiperandrogenismo.

As portadoras de SOP frequentemente apresentam hipertrigliceridemia, níveis aumentados de VLDL-c e de LDL-c, bem como valores reduzidos de HDL-c.

Além das alterações quantitativas no perfil lipídico, parece haver modificações qualitativas na composição desse perfil e capacidade diminuída para a remoção do colesterol a partir do tecido, com diminuição do potencial antiaterogênico. Postula-se ainda que a testosterona parece diminuir a atividade da lipoproteína lipase das células adiposas abdominais, enquanto a RI compromete a capacidade da insulina para exercer seus efeitos antilipolíticos, estando essas alterações associadas à diminuição da atividade da proteína de transferência de ésteres de colesterol. A obesidade central e a RI levam a uma resposta lipolítica alterada à insulina, com danos no mecanismo de supressão da liberação de AGL do tecido adiposo. Um efluxo aumentado de AGI alcança a circulação portal, aumentando a disponibilidade de substrato hepático para produção de TG. Também tem sido observado que mulheres portadoras de SOP exibem aumentada atividade da lipase hepática, enzima responsável pela formação de partículas lipoproteicas menores e mais aterogênicas. A testosterona parece também interferir na atividade da lipase lipoproteica em células adiposas abdominais, acarretando diminuição da atividade da proteína de transferência de ésteres de colesterol, com consequente deterioração do perfil lipídico. Inúmeros estudos têm envolvido os mais variados marcadores de risco para dano endotelial (como aumento dos AGL não esterificados, das citocinas inflamatórias, da proteína C reativa ultrassensível [PCRus], do inibidor do ativador tecidual do plasminogênio [PAI-1], dos níveis de resistina nos mRNA dos adipócitos, entre outros), evidenciando um perfil metabólico desfavorável para as portadoras de SOP. Entretanto, a ligação entre mortalidade por eventos cardiovasculares primários e SOP continua especulativa, havendo apenas uma tendência para demonstração dessa relação em estudos pequenos de corte transversal.

► Síndrome metabólica e apneia do sono

Apneia do sono é um distúrbio obstrutivo das vias respiratórias, potencialmente sério, associado à obesidade. Pacientes com apneia têm maior prevalência de SM quando comparados com indivíduos sem apneia, mesmo quando controlado o índice de massa

corporal (IMC). Este distúrbio está associado à RI, à inflamação e a níveis reduzidos de adiponectina. Estudos recentes têm apontado a RI como preditora mais potente da apneia do sono, quando comparada à idade, ao IMC ou mesmo aos níveis de testosterona.

► Síndrome metabólica e terapia antirretroviral

A sobrevida maior dos pacientes portadores do HIV tem evidenciado os efeitos metabólicos da terapia antirretroviral altamente seletiva (HAART). A combinação de inibidores da transcriptase reversa (ITR) com os de protease (IP) está associada ao aumento da incidência da SM nesses pacientes. Observa-se neles uma diminuição do tecido adiposo subcutâneo periférico e um aumento do tecido adiposo visceral. A redução do tecido adiposo periférico está associada à hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, HDL-c baixo e esteatose hepática. O uso de IP, por exemplo, inibe a ativação do PPAR- γ e, com isso, reduz a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos. Já os ITR são capazes de aumentar a apoptose dos adipócitos, resultado da toxicidade mitocondrial.

Aspectos práticos da avaliação clínica da síndrome metabólica

A avaliação do IMC não parece ser um bom marcador para a avaliação da SM. A distribuição do tecido adiposo vem sendo considerada o mais importante fator relacionado com o aumento de distúrbios metabólicos e de eventos cardiovasculares e não apenas o simples excesso ponderal. O IMC *per se* pode falhar como indicador de maior ou menor risco para a SM. Por exemplo, a SM pode estar presente em indivíduos com IMC normal ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) mas que apresentam vários outros marcadores da SM, como também em pessoas com IMC elevado ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) e sem SM e naqueles com aumento expressivo de massa magra (halterofilistas).

A relação cintura-quadril (RCQ) possibilita estimar tanto a gordura visceral (cintura) como a periférica (quadril), sendo, desse modo, um bom marcador da distribuição de gordura corporal. Apesar de bom critério para diagnóstico, há críticas quanto à sua utilização para acompanhamento, já que pacientes que perdem grande

quantidade de peso mantêm a RCQ inalterada. Além disso, são usadas 2 variáveis, c que torna mais trabalhosa a obtenção de um índice, cuja proposta principal é tornar-se uma ferramenta de triagem.

A medida da cintura tem se tornado a melhor maneira de avaliar adiposidade corporal. Estima a gordura visceral e é marcador da perda de peso. Assim, as diversas sociedades têm utilizado a circunferência abdominal como marcador da obesidade centrípeta. A medida da cintura deve ser feita ao final da expiração profunda, na linha média horizontal entre a crista ilíaca e o último rebordo costal, com o paciente em pé.

Vem sendo dada importância crescente à gordura periférica. Estudos têm demonstrado que esta gordura parece ser benéfica e protetora quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares. Sua massa está negativamente correlacionada com fatores de risco metabólicos aterogênicos, e sua redução seletiva (mediante liposuccção, por exemplo) não melhora o perfil de risco cardiovascular.

Recentemente, alguns trabalhos têm procurado valorizar a relação entre cintura e altura como um bom preditor de DCV. Uma relação cintura-altura $\geq 0,55$ parece predizer mais adequadamente o risco de DCV que o IMC ou mesmo a medida da circunferência abdominal. Entretanto, em outro estudo que avaliou dados de mais de 45 mil mulheres norte-americanas do Nurse's Health Study Cohort, a relação cintura/altura não foi superior às medidas da circunferência abdominal ou mesmo da RCQ na predição do risco para DCV, sendo melhor apenas que o IMC.

Portanto, pesquisas precisam ser desenvolvidas na busca de mais esclarecimentos a respeito da distribuição da gordura corporal, para que se possa definir a obesidade baseada na localização anatômica mais do que no seu volume e, assim, melhorar a avaliação do risco cardiométrabólico.

Controvérsias

Diversos autores questionam a verdadeira utilidade do diagnóstico da SM. São vários os argumentos:

- Falta de clareza no diagnóstico, dificultando a comparação entre os diversos estudos
- Patogênese não claramente definida; os vários fenótipos que podem ser encontrados em pacientes com o diagnóstico de SM e suas diferentes possibilidades de

- terapêutica tornam a síndrome não homogênea
- Inclusão de pacientes com DCV ou diabetes como parte da SM, cuja intenção principal seria identificar pacientes de risco
 - O risco de DCV associado à SM não tem se mostrado, de modo inequívoco, maior que o risco dos seus componentes individualmente.

O tratamento da SM não é diferente do tratamento dos vários componentes individualmente. Entretanto, ao encontrar um componente, deve-se procurar pelos demais.

Independentemente de a SM ser ou não uma entidade única, é inquestionável a necessidade de identificar e tratar seus componentes individualmente, a fim de reduzir a morbimortalidade associada ao diabetes e à DCV.

Bibliografia recomendada

- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15:539-53.
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of obesity. *Circulation.* 2009; 120:1640-5.
- American Diabetes Association (Position Statement). Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004; 27(Suppl 1): S15-S35.
- Bahia L, Aguiar LG, Villela Net *et al.* Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics.* 2006; 61:433-40.
- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999; 16:442-3.
- Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2010;28:155e61.
- Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25 a 26 August 2002, Washington DC. *Diabetes Care.* 2003; 26:1297-303.

- Boden G, Chen X, Ruiz *et al.* Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest.* 1994; 93:2438-46.
- Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58(6):600-9.
- Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising R. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249e53. [13] Pearlman M, Loomba R State of the art. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:223e37.
- Chen J, Muntner P, Hamm LL *et al.* The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med.* 2004; 140:167-74.
- Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA *et al.* Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004; 25:735-41.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14:173.
- Dejager S, Pichard C, Giral P *et al.* Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol.* 2001; 54:455-62.
- Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation.* 2012;126(10):1301-13.
- Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Aug;28(4):637-53.
- Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352:1223-36.
- Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285:2486-97.
- Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Mt Sinai J Med.* 2010;77(5):511-23.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE *et al.* Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:403-14.
- Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res.* 2005; 36:232-40.
- Glueck CJ, Papanna R, Wang R, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism.* 2003; 52:908-15.

- Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX *et al.* Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27:2276-83.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N *et al.* The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fat liver disease. *Ann Inter Med.* 2005; 143:722-8.
- Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi. Metabolic obesity: the paradox between viscera and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev.* 2006; 2:367-73.
- Hanley AJ, Karter AJ, Williams K *et al.* Prediction of type 2 diabetes melito with alternative definitions of the metabolic syndrome: the insulina resistance atherosclerosis study. *Circulation.* 2005; 112:3713-21.
- Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among non diabetic adults. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:2134-40.
- Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003; 24:302-12.
- Leow MKS, Addy CL, Mantzoros S. Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology and therapeutic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1961-76.
- Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo F *et al.* Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology.* 2012;56:943e51.
- McNeill AM, Rosamond WD, GIrman C *et al.* The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care.* 2005; 28:385-90.
- Monte SM, Longato L, Tong M *et al.* Insulina resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes melito and non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Opinion Investig Drugs.* 2009; 10:1049-60.
- Page JH, Rexrode KM, Hu F *et al.* Waist-height ratio as a predictor of coronary heart disease among women. *Epidemiology.* 2009; 20:361-6.
- Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y *et al.* Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulina Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27:788.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L *et al.* The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003; 163:427.
- Peppa M, Koliaki C, Papaefstathiou A, Garoflos E, Katsilambros N, Raptis S *et al.* Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity in nonobese and obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(9):1807-14.

- Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck *et al.* Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(11):2191-8.
- Siavash M, Sadeghi M, Salarifar *et al.* Comparison of body mass index and waist/height ratio in predicting definite coronary artery disease. *Ann Nutr Metab*. 2008; 53:162-6.
- Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2004; 2:82-104. Vasan RS, Pencina MJ, Cobain *et al.* Estimated risks for developing obesity in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2005; 143:473.
- Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404.

Diagnóstico de Síndrome Metabólica no Adulto

Rosa Ferreira dos Santos

Introdução

A obesidade, além de afetar todos os níveis étnicos e socioeconômicos, é um dos pré-requisitos para a síndrome metabólica (SM), que atualmente atinge 1,4 bilhões de pessoas em todo o mundo e cresce a cada ano. A SM caracteriza-se pela presença concomitante de alguns fatores de risco, como obesidade central, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial, que juntos conferem maior risco para o desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCV), estando as últimas entre as maiores causas de morte no mundo atualmente. A SM aumenta em cinco vezes o risco de DM2 e em três vezes o de DCV, tornando fundamental a realização precoce de seu diagnóstico. Além disso, tem sido associada também a um maior risco para alguns tipos de câncer, como de mama, pâncreas, cólon e fígado. A SM é considerada uma ferramenta clínica a ser utilizada na prevenção do DM2 e das DCV, além de auxiliar na compreensão, ainda que parcial, das relações fisiopatológicas existentes entre os riscos metabólicos e as futuras doenças.

O conceito de SM ou síndrome de resistência à insulina foi introduzido em 1988 por Gerald Reaven, que propôs que eventos biológicos aparentemente isolados, mas que apareciam frequentemente juntos, eram nada mais do que a manifestação de uma única característica básica fisiopatológica conhecida como resistência à insulina (RI). As manifestações fenotípicas da RI seriam os fatores de risco das DCV e do DM2 como alterações no metabolismo da glicose, dislipidemia caracterizada pela elevação de triglicerídeos e redução do HDL-colesterol, hipertensão arterial (HA) e aumento da gordura visceral. Apesar de ainda haver discordância sobre a importância dos fatores

de risco na definição de SM, há unanimidade em aceitar sua relevância como preditora de doenças cardiometabólicas. Atualmente, além da RI, a obesidade visceral é vista como traço fisiopatológico importante, assim como os aspectos genéticos e ambientais, influenciando no desenvolvimento da SM.

Tabela 24.1 Critérios de definições de SM de acordo com as diferentes sociedades.

Condição requerida	OMS	EGIR	NCEP-ATPIII	AACE	ID
	Hiperinsulinemia (RI)	Hiperinsulinemia (RI)	Associação de três dos seguintes fatores	Disglicemia	Olcice (e)gê
Associado a dois dos seguintes fatores					
Circunferência da cintura	Homens	IMC > 30 C/Q > 0,90	≥ 94 cm	≥ 102 cm	–
	Mulheres	IMC > 30 C/Q > 0,85 cm	≥ 80 cm	≥ 88 cm	–
Hipertensão ou em tratamento	Em ambos os gêneros	PA ≥ 140 × 90 mmHg ou medicação	PA ≥ 140 × 90 mmHg ou medicação	PA ≥ 130 × 85 mmHg ou medicação	PA ≥ 130 × 85 mmHg ou medicação
Triglicerídos ou em tratamento	Em ambos os gêneros	≥ 150 mg/dl ou medicação	≥ 177 mg/dl ou medicação	≥ 150 mg/dl ou medicação	≥ 150 mg/dl ou medicação
HDL-colesterol ou em tratamento	Homens	≤ 35 mg/dl	≤ 35 mg/dl	≤ 40 mg/dl	≤ 40 mg/dl
	Mulheres	≤ 35 mg/dl	≤ 35 mg/dl	≤ 50 mg/dl	≤ 50 mg/dl
Glicemia de jejum	Em ambos os gêneros		≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl ou medicação	≥ 100 mg/dl ou medicação
	Em ambos				

Microalbuminúria os gêneros	$\geq 30 \text{ mg/g}$	—	—	—	—
-----------------------------------	------------------------	---	---	---	---

AACE: Associação Americana de Endocrinologia Clínica; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; EGIR: Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina; HDL: lipoproteína de alta densidade; IDF: Federação Internacional de Diabetes; NCEP-ATPIII: Programa Nacional de Educação em Colesterol Painel III; CQ: circunferência do quadril; OMS: Organização Mundial da Saúde.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da SM são sedentarismo e dieta rica em gorduras, por contribuírem no desenvolvimento da RI e obesidade central. As diversas organizações de saúde, apesar de reconhecerem a importância da SM no risco de desenvolvimento de DM2 e DCV, divergem quanto ao impacto de cada um de seus componentes neste risco. Por isso, algumas definições foram conceituadas de acordo com a visão de cada uma dessas sociedades (Tabela 24.1).

Importância do conceito de SM:

- Fornece um quadro com um conjunto de fatores de risco que apresentam a mesma base fisiopatológica
- Do ponto de vista epidemiológico, quantifica o risco de doenças crônicas nas populações e facilita a comparação entre países
- Pode guiar a predição do risco relativo e ajudar em decisões de gestão clínica
- Proporciona fácil compreensão de saúde pública. É uma mensagem aos profissionais de saúde, lembrando a necessidade de avaliar outros fatores de risco relacionados quando um deles é detectado.

Definições de síndrome metabólica no adulto

A SM é amplamente reconhecida como preditora de DM2 e DCV por várias organizações como a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina (EGIR), o Programa Nacional de Educação em Colesterol e Tratamento de Adultos Painel III (NCEP-ATPIII), a Associação Americana de Endocrinologia Clínica (AACE) e a Federação International de Diabetes. Apesar disso, uma definição simples e precisa, assim como a contribuição de cada fator de risco na morbidade da SM tem sido motivo de muitos debates.

Conforme detalhado na Tabela 24.1, cada um destes grupos desenvolveu sua

própria definição e estabeleceu diferentes valores de corte e de associação dos fatores de risco, objetivando identificar com maior precisão indivíduos com risco acima da média para desenvolver DM2 e DCV. Em 2009, a IDF Força-Tarefa em Epidemiologia e Prevenção, o Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue, a Associação Americana do Coração, a Federação Mundial de Saúde, a Sociedade Internacional de Aterosclerose e a Associação Internacional para o Estudo da Obesidade declararam que a obesidade e a RI não seriam requisitos indispensáveis para diagnóstico de SM mas que a associação de três dos cinco componentes seria suficiente para seu diagnóstico. Além disso, a circunferência da cintura, quando considerada, deveria ter especificidade étnica (Tabela 24.2).

Tabela 24.2 Valores de corte da circunferência da cintura de acordo com a etnia.

Etnia	Homem (cm)	Mulher (cm)
Europeia	≥ 102	≥ 88
	≥ 94	≥ 80
Sul-asiática	≥ 90	≥ 80
Americana Central e do Sul	≥ 90	≥ 80
Oriente médio/Mediterrânea	≥ 94	≥ 80
Africana Subsaariana	≥ 94	≥ 80
Chinesa	≥ 90	≥ 80
Japonesa	≥ 90	≥ 80

Valores de corte para circunferência da cintura de acordo com etnia, para diagnóstico de SM. A literatura considera para o europeu ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres como valores de corte, mas na prática, têm sido considerados os valores ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres.

Prevalência de síndrome metabólica

Entre as definições de SM, as mais aceitas e aplicadas na prática clínica são as estabelecidas pela OMS, NCEP-ATPIII e IDF (Tabela 24.1). A existência de três definições que diferem entre si em pequenos detalhes dificulta a determinação da prevalência de SM em todo o mundo, e mesmo em regiões específicas com a mesma etnia. Apesar dessas diferenças, acredita-se que a SM vem aumentando em todo mundo,

paralelamente ao aumento do índice de massa corporal (IMC) e da idade das populações. Kaur acredita que a prevalência mundial da SM está entre 10% e 84%, dependendo de etnia, idade, sexo e raça, enquanto a IDF estima que um quarto da população do mundo tem SM. De acordo com Pal e Ellis, 20% dos adultos do mundo ocidental têm SM.

Apesar das discordâncias entre as definições, vários estudos têm sido realizados de forma mais específica, considerando regiões, países, etnias e gênero com mais cuidado, objetivando avaliar a incidência de SM. Embora estas análises não sejam abrangentes e seus resultados não possam ser considerados para outros países ou etnias, elas ajudam a mapear uma determinada população, dando chance para o desenvolvimento de programas de saúde pública na prevenção e no tratamento da SM. A Tabela 24.3 mostra os resultados obtidos em alguns países e a influência da etnia, do gênero e da idade.

A aplicação da definição de SM do NCEP-ATP-III na base de dados do National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES) mostrou que este conceito esteve mais fortemente associado a desfechos cardiovasculares como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) do que a definição segundo a IDF. A prevalência da SM variou muito de uma população para outra ao se considerar, por exemplo, a faixa etária entre 20 e 25 anos, encontrando-se prevalência de 8% na Índia e 24% nos EUA para os homens e de 7% na França e 43% no Irã para as mulheres. Utilizando-se a mesma metodologia, nos EUA a prevalência de SM foi de 34,4% ± 0,9% em toda a população. Um estudo europeu encontrou prevalência de SM entre 0,2% e 1,4% em indivíduos de 10 a 15 anos de idade, associado ao aumento do IMC da mãe e à falta de atividade física.

Outro estudo epidemiológico envolvendo 30 mil indivíduos em 52 países para avaliar fatores de risco comportamentais como dieta e atividade física demonstrou que alimentação com baixa ingestão de frutas e vegetais associada à pouca atividade física e falta de ingestão de álcool constituíram grande risco para o infarto do miocárdio em ambos os sexos. A mortalidade por qualquer causa também esteve aumentada 2,26 vezes em homens e 2,78 vezes em mulheres, com SM independente de idade, IMC nível de colesterol e tabagismo.

Genética da síndrome metabólica

A complexidade da SM e as diferenças entre definições, fatores de risco e estilo de vida dificultam a identificação de um componente genético. Por outro lado, análises de associação têm sugerido a existência de genes candidatos e, estudos de famílias e gêmeos têm trazido uma grande quantidade de informações sobre a genética da SM. Um estudo realizado em 203 indivíduos pertencentes a 89 famílias caribenhas-hispânicas considerando a definição de SM segundo o NCEP-ATPIII registrou 24% de hereditariedade ($P < 0,006$). A hereditariedade de cada componente da SM individualmente foi 16 a 60% para lipídios e glicose, 44% para obesidade e 20% para hipertensão. Considerando a mesma definição, em outro estudo com 51 famílias totalizando 293 indivíduos italianos, a hereditariedade para SM foi de 27% ($P = 0,002$). A hereditariedade individual de cada componente da SM foi de 10% para dislipidemia e 54% para HDL-colesterol baixo, e a obesidade central, a hipertensão arterial e o aumento de triglicerídeos apresentaram a maior hereditariedade, atingindo 31% ($P < 0,001$).

Tabela 24.3 Prevalência da SM em alguns países, de acordo com definições do IDF e NCEP-ATPIII, segundo gênero e idade.

País	Número de sujeitos avaliados	Idade (anos)	NCEP-ATPIII		IDF	
			Homens (%)	Mulheres (%)	Homens (%)	Mulheres (%)
Austrália	11247	≥ 25	24,4	19,9	34,4	27,4
China	15540	35 a 74	9,8	17,8	N/R	N/R
Dinamarca	2493	41 a 72	18,6	14,3	23,8	17,5
Índia	2350	≥ 20	17,1	19,4	N/R	N/R
Irlanda	890	60 a 69	21,8	21,5	N/R	N/R
Coreia do Sul	40698	20 a 28	5,2	9,05	N/R	N/R
EUA	3601	≥ 20	33,7	35,4	39,9	38,1

N/R: não relatado.

Fisiopatologia da síndrome metabólica Obesidade

É o excesso de gordura corporal, definido pelo IMC ou pela circunferência da cintura (CC). O valor de corte para o IMC é 25 kg/m² e da CC é 94 cm para homens e 80 cm para mulheres. Considera-se sobre peso um IMC ≥ 25 e ≤ 29,9 kg/m² e obesidade um IMC ≥ 30 kg/m² e CC ≥ 102 cm nos homens e ≥ 88 cm nas mulheres. A obesidade central é considerada a manifestação mais comum e de fundamental importância para o diagnóstico de SM.

A prevalência mundial da obesidade vem adquirindo características epidêmicas. Em 2005, a OMS estimou haver um bilhão de pessoas com IMC ≥ 25 kg/m² e 300 milhões com IMC ≥ 30 kg/m², e a projeção para 2015 era de 1,5 bilhões de pessoas com IMC ≥ 25 kg/m². Entretanto, já em 2008, Finucane *et al.* estimaram a existência mundial de 898 milhões de indivíduos com sobre peso e 502 milhões de obesos. Um relatório recente da Associação Americana de Cardiologia apresentou 154 a 157 milhões de adultos com sobre peso ou obesos nos EUA. Esses dados comprovam que cresce a cada ano a importância da SM para a medicina.

► Dislipidemia

A dislipidemia é uma característica marcante da SM, em decorrência do aumento do fluxo de ácidos graxos livres (AGL), da apolipoproteína B (Apo-B) dos triglicerídeos e do LDL-colesterol, e a redução do HDL-colesterol. Em 1980, Albrink propôs a associação entre obesidade, hipertensão, hipertrigliceridemia e RI, e esta hipótese foi posteriormente confirmada pelo Estudo da Resistência à Insulina e Aterosclerose. Na obesidade, a lipotoxicidade decorrente do aumento dos AGL circulantes induz o depósito de AGL em vários tecidos e em músculos esqueléticos, por ser o órgão-alvo mais importante da ação insulínica na captação da glicose, e desencadeia RI e hiperinsulinemia compensatória. Em células β, a lipotoxicidade prejudica a secreção de insulina, exercendo importante papel no desenvolvimento do DM2. Na SM, a dislipidemia é decorrente de uma combinação de vários fatores associados à RI, por exemplo, aumento na produção e redução na degradação da lipoproteína Apo-B, aumento na produção de LDL-colesterol e no catabolismo do HDL-colesterol. Entre os componentes da dislipidemia da SM, os mais importantes para o risco de DCV são a

hipertrigliceridemia pós-prandial, o HDL-colesterol baixo e o LDL-colesterol aumentado.

► Hipertensão arterial

A hipertensão arterial é um componente central da SM e está presente em 85% dos pacientes com esse diagnóstico. Quando a hipertensão arterial é diagnosticada tarde, causa prejuízos na função renal e cardíaca. A RI e a obesidade têm sido apontadas como as principais causas da hipertensão arterial, tanto individualmente quanto associadas, e 50% dos hipertensos são insulinorresistentes. Em condições normais, a insulina, quando introduzida na corrente sanguínea, estimula a liberação de óxido nítrico pelo endotélio e subsequente vasodilatação, mas este mecanismo não está presente em indivíduos com resistência à insulina. A hiperinsulinemia compensatória da RI ativa o sistema renina angiotensina, provocando vasoconstrição e hipertensão arterial. O estudo NHANES 1999-2000 nos EUA, que incluiu um total de 1.677 adultos norte-americanos com idade superior a 20 anos, demonstrou que a hipertensão foi o componente mais frequente da SM em homens (41%) e o terceiro em mulheres (37%). As mulheres apresentaram maior frequência no aumento da relação cintura-quadril (52%) e redução do HDL-colesterol (43%). Tem sido demonstrado que a SM confere risco cinco vezes maior para o desenvolvimento do DM2 e três vezes maior para DCV. Apesar disso, até o momento, não foi possível desenvolver um algoritmo que determine o risco relativo personalizado do indivíduo de ter mais chance de desenvolver DM2 ou DCV.

As DCV são as principais causas de morte no mundo ocidental, sendo responsável por 17 milhões de mortes a cada ano. Em um estudo sobre SM, RI e DCV, com 2.493 participantes realizado na Dinamarca, levando em consideração as diferentes definições de SM, concluiu-se que 21% teriam SM segundo a IDF, 16% segundo o NCEP-ATPIII. Após 9,4 anos de seguimento foi constatado que dos 2.493 participantes, 233 haviam morrido em decorrência de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral). Isso significava que a incidência de morte por DCV foi de 14,6% pelo critério da IDF e 16,6% pelo critério do NCEP-ATPII. Esses resultados mostraram que a definição do NCEP-ATPIII foi mais preditora de morte por DCV do que a da IDF. No entanto, um estudo em uma população grega de 9.669 indivíduos, cujo

objetivo foi comparar o poder preditivo das duas definições, identificou SM em 43,4 e 24,5% de acordo com as definições da IDF e do NCEP-ATPIII, respectivamente. Nesse estudo, o NCEP-ATPIII foi mais eficaz em prever DCV (23,3%) do que a IDF (18,3%).

► Resistência à insulina

Em 1988, Reaven descreveu a síndrome X como um conjunto de fatores que apareciam sempre associados e que teriam como denominador comum a RI. Embora a obesidade seja o fator de risco predominante para RI e DM2, fatores ambientais e genéticos também contribuem para sua patogênese e 30% a 40% da população mundial é portadora de RI. A obesidade está associada ao aumento das concentrações séricas de ácidos graxos livres que, além de contribuírem para o aumento da RI, prejudicam a função das células beta. A RI estimula a hipertrigliceridemia, aumentando o risco para DM2 e DCV, além de estar relacionada com dislipidemia, redução do HDL-colesterol e hipertensão arterial.

A insulina é produzida pelo pâncreas em resposta ao aumento da glicose circulante e estimula a captação da glicose no fígado, no tecido adiposo e no tecido muscular esquelético, sendo este o principal órgão nesta função. No tecido adiposo e no músculo, a captação de glicose ocorre pela translocação do transportador de glicose GLUT-4 à superfície da célula. No músculo esquelético e no fígado, a insulina estimula a síntese do glicogênio e inibe a glicogenólise. No tecido adiposo, a insulina inibe a degradação de gordura, ou lipólise, e estimula a captação de glicose. Na RI, o tecido adiposo, o músculo e as células hepáticas não respondem adequadamente à insulina, e os níveis circulantes de glicose permanecem elevados. Essa situação é agravada pela ruptura dos mecanismos de *feedback*.

Na população normal, as taxas de captação de glicose mediada por insulina variam em mais de 6 vezes e, algumas dessas variações ocorrem devido à adiposidade e ao condicionamento físico, e outras, às características genéticas. A RI é um poderoso preditor de DM2, e a hiperinsulinemia é um marcador de RI. As ações da insulina ocorrem após a ligação desta ao seu receptor, que é ativado em seu domínio tirosinoquinase, promovendo a fosforilação de substratos a jusante e a ativação de duas vias paralelas: a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3 K) e a via mitogen activated proteína (MAP) quinase. A fosforilação em tirosina de substratos do receptor de insulina (IRS)

ativa a PI3 K, levando à ativação da proteína fosfatidilinositol 3-quinase dependente 1 (PDK1) quinase e Akt quinase.

A via PI3 K-Akt é responsável por muitos efeitos metabólicos da insulina a jusante. Em células endoteliais vasculares, a Akt quinase fosforila e ativa óxido nítrico (ON) sintetase endotelial (eNOS). No músculo esquelético e no tecido adiposo, a Akt quinase estimula a translocação dos transportadores de glicose GLUT-4 para a superfície da célula, promovendo o aumento da captação de glicose. Paralelamente, a insulina estimula a fosforilação em tirosina da proteína Shc que estimula a via da MAP quinase, envolvendo Ras, Raf, MAP quinase (MEK). O estímulo da via MAP quinase promove síntese da endotelina 1 (ET-1), levando à vasoconstrição e à expressão das moléculas de adesão celular no vaso (VCAM-1) e da E-selectina, estimulando as interações leucócito-endotélio e os efeitos sobre a mitogênese do músculo liso vascular.

Na RI, a via PI3 K-Akt é afetada, ao passo que a MAP quinase não o é, o que leva uma mudança no equilíbrio entre essas duas vias paralelas. A inibição da via PI3 K-Akt leva à redução do ON endotelial, resultando em disfunção endotelial e na inibição da translocação de GLUT-4, levando à redução da captação de glicose pelo músculo esquelético e pelo tecido adiposo. Em contrapartida, a via da MAP quinase não é afetada, havendo continuidade na produção de ET-1, na expressão de moléculas VCAM-1 e no estímulo mitogênico para as células musculares lisas vasculares. Essa via de RI leva a alterações vasculares que predispõem a aterosclerose. Em condições normais, a insulina aumenta o fluxo sanguíneo local nos tecidos por meio da ativação da eNOS, levando a dois efeitos separados, como recrutamento capilar que ocorre dentro de minutos, enquanto a dilatação dos vasos de maior RI aumenta a perfusão global entre 30 e 120 min. Ambos os efeitos contribuem para a vasodilatação e o aumento do fornecimento de glicose e insulina aos tecidos.

Bibliografia recomendada

Albrink MJ, Krauss RM, Lindgren FT et al. Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in a normal population. *Lipids* 1980; 15:668–676.

American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 3 A.D.; 9(Suppl 2):9-21.

- Athyros VG, Ganotakis ES, Tziomalos *Ket al.* Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:713–719.
- Bellia A, Giardina E, Lauro *Det al.* ‘The Linosa Study’: epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19:455–461.
- Bonora E. Insulin resistance as an independent risk factor for cardiovascular disease: clinical assessment and therapy approaches. *Av Diabetol* 2005; 21:255–261.
- Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini *Fet al.* The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med*. 2004; 21:52-8.
- Brady MJ. IRS2 takes center stage in the development of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2004; 114:886–888.
- Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Runzo *Cet al.* Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*. 2004; 27:2689-94.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14:173-94.
- Depress JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006 444:881–887.
- Duvnjak L, Bulum T, Metelko Z. Hypertension and the metabolic syndrome. *Diabetologia Croat* 2008; 37:83–89.
- Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Report*. 2009; 5:1–7.
- Esposito K¹, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012 Nov; 35(11):2402-11. doi: 10.2337/dc12-0336.
- Ferreira SRG, Rosenbaum P, Sanudo A, Gimeno SGA. A modified NCEP criteria to define metabolic syndrome in subjects of Japanese ancestry. *Diabetes & Metabolism*. 2003; 29(Suppl):4S28-9.
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ*et al.* National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377:557–567.

- Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26:575-81.
- Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 453–458.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger V *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28–e292.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponível em: <http://www.idf.org>. Acesso em: 15/08/2005.
- Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S *et al.* Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2112–2119.
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840–846.
- Kaur JA. Comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014:943162.
- Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J* 2005; 81:358–366.
- Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311: 158–161.
- Lin HF, Boden-Albala B, Juo SH *et al.* Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia* 2005; 48:2006–2012.
- Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES – 1999–2006. *Diabetes Care* 2011; 34:216–219.
- Organization WH. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization: Geneva, 2009.
- Pal S, Ellis V. The chronic effects of whey proteins on blood pressure, vascular function, and inflammatory markers in overweight individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:1354–1359.
- Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286–288.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease.

- Diabetes. 1988 Dec;37(12):1595-607. Review.
- Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004 286: H1597–H1602.
- Stancakova A, Laakso M. Genetics of metabolic syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2014. DOI 10.1007/s11154-014-9293-9.
- Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, Bahalim AN, McIntyre RK, Gutierrez HR, Cowan M, Paciorek CJ, Farzadfar F, Riley L, Azzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. Popul Health Metr. 2012 Nov 20;10(1):22. doi: 10.1186/1478-7954-10-22. PubMed PMID: 23167948; PubMed Central PMCID: PMC3543235.

Aterosclerose e Síndrome Metabólica

Osmar Monte e Cristiane Kochi

Introdução

Em 1988, Reaven chamou a atenção para a ocorrência simultânea de diversos fatores de risco cardiovasculares (dislipidemia, hipertensão, hiperglycemia) que ocorriam simultaneamente em alguns pacientes, denominando essa associação de síndrome X, a qual, atualmente, é chamada de síndrome metabólica (SM). Este termo tem sido amplamente utilizado em diversas áreas da medicina atual.

O primeiro conceito que integrou esta condição clínica foi descrito por Jean Vague em 1956, que reconheceu a associação entre obesidade androide, diabetes, hiperlipidemia e aterosclerose como uma entidade. Mais tarde, outros autores descreveram componentes e associações renomeando a síndrome como plurimetabólica, síndrome de resistência à insulina, quarteto mortal etc. Esta grande quantidade de sinônimos encontrada na literatura reflete mais um ponto de vista de cada especialidade envolvida nos cuidados do paciente.

A SM se caracteriza por algumas das seguintes manifestações ocorrendo de maneira simultânea ou sequencial: resistência à insulina (RI), hiperinsulinemia compensadora, intolerância à glicose ou diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemia aterogênica (hipertrigliceridemia, HDL-colesterol baixo e LDL-colesterol de partículas pequenas e densas), obesidade visceral, hipertensão arterial (HA). Outras anomalias metabólicas incluem hiperuricemia, aumento na concentração de fatores pró-coagulantes, como o inibidor do fator ativador de plasminogênio (PAI-1), do fibrinogênio, do fator VII, do fator de von Willebrand, antitrombina II, de valores circulantes elevados de marcadores da inflamação, como a proteína C reativa (PCR), além da disfunção

endotelial. Todas estas alterações compõem a SM, e, como demonstra o estudo Botnia realizado na população finlandesa, conferem elevada morbidade cardiovascular.

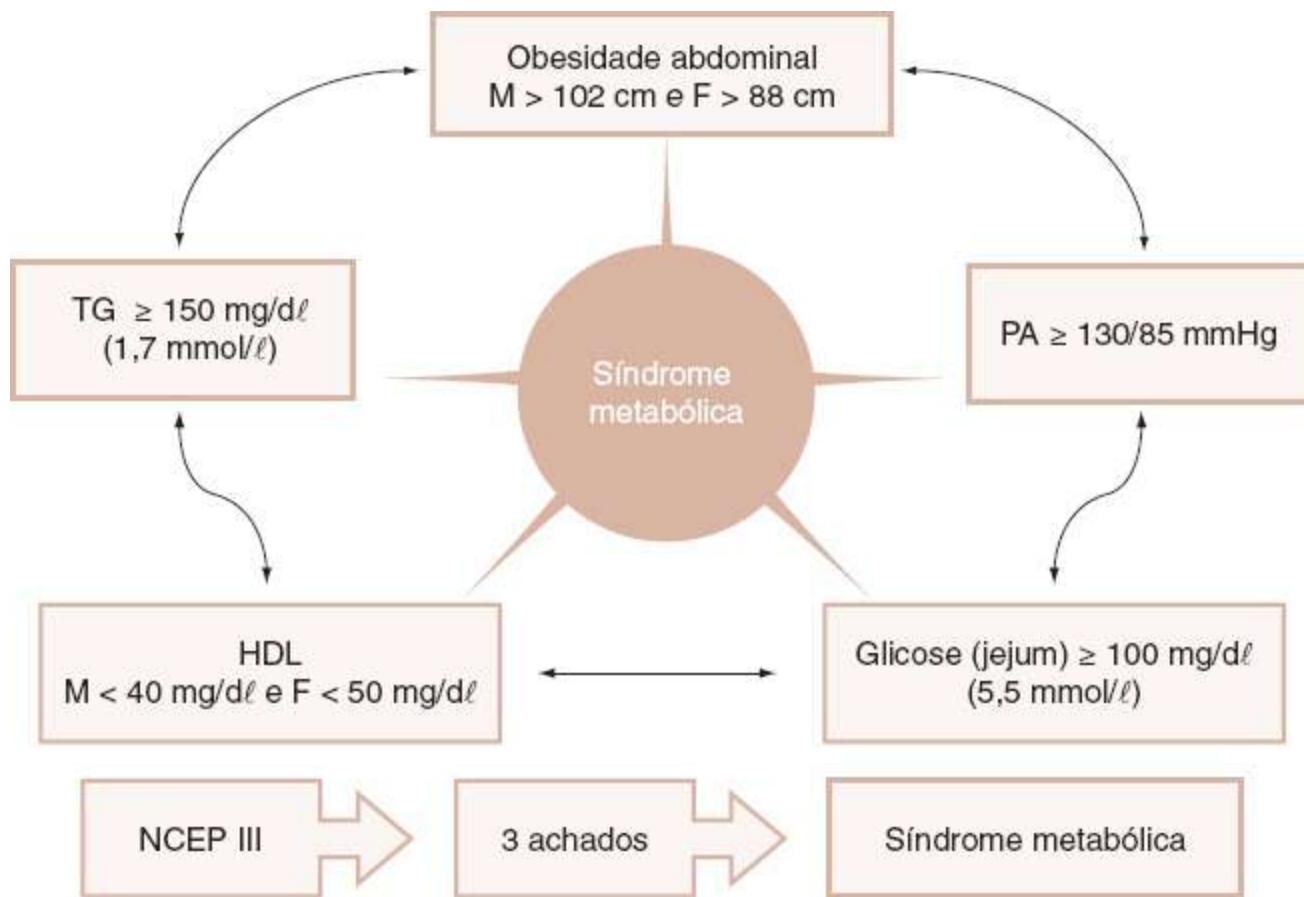


Figura 25.1 Síndrome metabólica (SM) – ATP III. Critério de diagnóstico da SM pelo NCEP ATP III. O critério da IDF privilegia a resistência insulínica. M: masculino; F: feminino; TG: triglicerídios; PA: pressão arterial; HDL: lipoproteína de alta densidade.

SM é um conjunto de alterações metabólicas que ocorrem no mesmo indivíduo, com frequência maior do que a esperada. Cada componente dela é responsável por um determinado risco cardiovascular (RCV). Quando combinados, estes fatores de risco potencializam-se, e há uma relação evidente entre RI, SM e complicações cardiovasculares.

Existem vários critérios para a definição da SM. O do NCEP ATP III privilegia o RCV (Figura 25.1), o da IDF privilegia a RI (Tabela 25.1) e o da OMS privilegia as alterações metabólicas (Tabelas 25.2 e 25.3). Para a população infantil também existem diferentes critérios (Tabela 25.4).

Tabela 25.1 Critério de diagnóstico da SM pela International Diabetes Federation (IDF). O critério da Organização Mundial da Saúde (OMS) privilegia as alterações metabólicas (IDF, 2005).

Obesidade central (circunferência abdominal)	
	Europa: > 94 cm (M); > 80 cm (F)
	Japão: > 85 cm (M); > 90 cm (F)
	Américas do Sul e Central: > 90 cm (M); > 80 cm (F)
	Mais: 2 ou mais dos seguintes fatores de risco:
Triglicerídios	≥ 150 mg/dl ou tratamento específico
HDL-colesterol	< 40 mg/dl (M) ou tratamento específico < 50 mg/dl (F) ou tratamento específico
Pressão arterial	PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85 mmHg ou tratamento específico
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dl, ou DM2 previamente diagnosticado. Se acima de 100 mg/dl, TOTG é fortemente recomendado, embora não seja necessário para definir a SM

M: masculino; F: feminino; HDL: lipoproteína de alta densidade; DM2: diabetes mellitus tipo 2; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Hoje, sabe-se que os adipócitos produzem e secretam diferentes sustâncias com efeitos biológicos importantes, as quais teriam relação direta com a RI. A maioria destas sustâncias, quimiocinas, são polipeptídios como leptina, resistina, inibidor do ativador de plasminogênio, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), peptídio estimulador de acilação (ASP), ghrelina e adiponectina. As condições pró-inflamatórias constituem um nexo entre RI e disfunção endotelial, que é a etapa que antecede a aterosclerose, e têm sido relatadas em DM2 e obesos não diabéticos. Atualmente existe considerável progresso na compreensão dos mecanismos da ação da insulina e das anomalias moleculares que desencadeiam a RI.

Tabela 25.2 Critérios de diagnóstico da SM, OMS.

Parâmetro	Valores para definição
	Valor definido como quartil superior da população normal

Hiperinsulinemia ou hiperglicemias	Glicemia de jejum $\geq 110 \text{ mg/dl}$ Glicemia 2 h após TOTG $\geq 200 \text{ mg/dl}$
Ao menos, mais 2 critérios	
Obesidade abdominal	Relação cintura-quadril $> 0,9$ nos homens $> 0,85$ nas mulheres IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou Circunferência abdominal $\geq 94 \text{ cm}$
Triglicerídios	$\geq 150 \text{ mg/dl}$
HDL-c	$< 35 \text{ mg/dl}$ (M) $< 39 \text{ mg/dl}$ (F)
Pressão arterial	$\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ou medicação anti-hipertensiva
Microalbuminúria	$\geq 20 \mu\text{g/min}$ ou Razão albumina/creatinina $\geq 30 \text{ mg/g}$ creatinina

TOTG: teste oral de tolerância à glicose; IMC: índice de massa corporal; HDL-c: colesterol de lipoproteína de alta densidade.

Tabela 25.3 Critério de diagnóstico da SM, OMS.

Glicemia em jejum alimentar, intolerância à glicose, diabetes mellitus ou resistência à insulina	
Mais 2 ou mais fatores	
IMC ou cintura abdominal (CA p90)	
Pressão arterial (p75-p90)	
Hiperglicemia $> 100 \text{ mg/dl}$, segundo a OMS; $\geq 110 \text{ mg/dl}$, segundo a ADA	
Triglicerídios (p75-p90) 80 a 177 mg/dl	
HDL-colesterol 35 a 45 mg/dl (M); 39-50 (F)	

p: percentil; IMC: índice de massa corporal; ADA: American Diabetes Association; HDL: lipoproteína de alta densidade.

Tabela 25.4 Síndrome metabólica em crianças e jovens: critérios metabólicos.

Parâmetro	NCEP ATP III	OMS	IDF	SMJ
Triglicerídios (mg/dl)	≥ 150	> 150	> 150	> 100 (≥ 10 anos) > 130 (10 a 19 anos)

HDL-colesterol (mg/dL) Masculino Feminino	< 35 < 39	< 35 < 39	< 40 < 50	< 40 (\leq 10 anos) < 35 (10 a 19 anos)
Pressão arterial (mmHg)	\geq 130/ \geq 85		135×85	Percentil 90 para idade, sexo, altura
IMC (kg/m ²)	–	> 30	–	Percentil 90 para idade, sexo, altura
Circunferência abdominal (cm) Masculino Feminino	> 102 > 88	C/Q > 90 C/Q > 85	> 90 > 80	–
Glicemia (mg/dL)	Jejum > 100	DM2 ou TDG e/ou RI (último quartil)	DM2 ou TDG ou RI	\geq 100
Albuminúria Excreção urinária de albumina Em 12 h noturna	–	> 30 mg/g creatinina ou 15 μ g/min	–	–

NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. OMS: Organização Mundial da Saúde. IDF: International Diabetes Federation. SMJ: síndrome metabólica do jovem.

Resistência à insulina

A RI é definida como diminuição da capacidade da insulina endógena ou exógena de estimular a utilização celular da glicose, em função de defeitos que comprometem os mecanismos pós-receptores de sua ação ou pela deficiência no receptor insulínico. A RI precede o aparecimento dos diferentes componentes da SM, podendo ser o fator determinante e desencadeador desta síndrome.

A insulina sintetizada e secretada pelas células β pancreáticas exerce sua ação pela ligação ao seu receptor. Seus tecidos-alvo típicos são: fígado, músculo e tecido adiposo. O receptor de insulina é uma molécula heterotretamérica composta por 2 subunidades α extracelulares e 2 subunidades β transmembrana unidas por pontes dissulfeto. A união da insulina circulante ao domínio extracelular do receptor da

insulina das células efetoras induz uma alteração conformacional no receptor, que possibilita a autofosforilação dos resíduos de tirosina da subunidade β do domínio citoplasmático e a consequente ativação do receptor. Uma vez que este é ativado, aumenta a atividade catalítica da subunidade β que, por sua vez, fosforila diversos substratos proteicos endógenos, incluindo IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4, GAB-1 e Shc. Estes substratos atuam como proteínas intracelulares de ancoragem para várias outras e estimulam uma cascata de reações de fosforilação e desfosforilação catalisadas pela enzima fosfatidilinositol-3-quinase (PIK-3) e pelas enzimas quinases associadas a microtúbulos (MAP), que possibilitam a translocação de transportadores de glicose (GLUT) à superfície celular, e outras ações da insulina:

- Síntese de glicogênio
- Síntese proteica
- Síntese de ácidos graxos (AGs); atividade miotogênica; antilipolítica
- Antiapoptótica.

Cabe ressaltar que na RI, como mecanismo compensador, há hiperprodução de insulina (hiperinsulinemia), estado que pode ser compatível com glicemia normal. Somente quando a hiperinsulinemia compensadora é insuficiente para manter a homeostasia da glicose ocorrerá intolerância a esta e, posteriormente, diabetes. Porém, deve-se ressaltar que é possível existir RI sem hiperinsulinemia. Contrariamente, é possível que indivíduos a apresentem sem ter RI. Alguns autores consideram o percentil 75 dos valores de insulina plasmática em jejum (p75: $> 12 \text{ mU/l}$) como ponto de corte para o diagnóstico de RI. Outros autores consideram que valores de insulina de jejum maiores de 16 mU/l (p90) indicam hiperinsulinemia. Concentrações plasmáticas de insulina em jejum superiores a 16 mU/l apresentam risco 1,6 vez maior de desenvolver doença cardiovascular (DCV).

Estudo recente realizado por Stern *et al.*, utilizando o *clamp* euglicêmico, tornou possível o desenvolvimento de critérios clinicamente viáveis e rotineiros para o diagnóstico de RI. O modelo 1 utiliza o índice de massa corporal (IMC) e/ou *homeostatic model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR):

- IMC $> 28,9$
- HOMA-IR $> 4,65$

- IMC > 27,5 e HOMA-IR > 3,6.

Esse modelo tem sensibilidade de 84,9% e especificidade de 78,8%. O modelo 2 só utiliza critérios clínicos:

- IMC > 28,7
- IMC > 27 e história familiar de DM.

Esse modelo tem sensibilidade de 78,7% e especificidade de 79,6%. O modelo 3 utiliza variáveis clínicas e determinações de lipídios:

- IMC > 28,7
- IMC > 27 e história familiar de DM
- História familiar de DM negativa, mas triglicerídos (TG) > 2,44 mmol/ℓ.

Esse modelo tem sensibilidade de 81,3% e especificidade de 76,3%. Os 3 modelos derivados desse estudo devem ser difundidos como critérios para se definir RI em estudos clínicos ou na prática médica, mas o modelo 1 apresenta melhor sensibilidade e deve ser utilizado sempre que possível.

Hipertensão arterial

A hipertensão arterial (HA) é outro fator independente de RCV e a relação que mantém com a RI é uma das questões mais controvertidas desta síndrome. O mecanismo implicado é o aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), que ocorre em pessoas obesas e insulinorresistentes. Mesmo assim, ultimamente se especula que os AGs e a ação alterada da insulina podem desencadear a disfunção endotelial, contribuindo para a HA.

A hiperinsulinemia também é responsável por modificação do tipo de fibra muscular da parede arterial e pela densidade da rede capilar do tecido muscular, o que poderia explicar tanto o desenvolvimento da HA como da RI.

Outras alterações associadas à síndrome metabólica

► Síndrome dos ovários policísticos

A síndrome de ovários policísticos (SOP) é caracterizada por disfunção ovulatória, hiperandrogenismo (clínico ou laboratorial) e ovários policísticos (pelo menos 1 ovário com 12 folículos de 2 a 9 mm ou com volume maior que 10 mL, na ausência de 1 cisto dominante maior que 10 mm), na ausência de outras doenças que possam mimetizá-la. Entre essas doenças estão a hiperplasia adrenal congênita forma tardia, síndrome de Cushing, tumor adrenal/ovariano, hiperprolactinemia e outras.

A obesidade visceral na mulher está associada ao hiperandrogenismo, com valores reduzidos de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e aumento da biodisponibilidade dos andrógenos nos tecidos-alvo. Há aumento da taxa de produção de testosterona, desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. Em mulheres com SOP e excesso de peso, as anormalidades menstruais e a oligoanovulação são mais frequentes do que naquelas com peso normal. As obesas com SOP apresentam menor resposta aos tratamentos para indução da ovulação (citrato de clomifeno, gonadotrofinas ou hormônio liberador de gonadotrofinas [GnRH] pulsátil), com menor taxa de gestação.

► Esteatose hepática não alcoólica

A prevalência de esteatose hepática não alcoólica varia de 6,2 a 33% na população geral.

A obesidade visceral e a gordura intra-hepática estão associadas ao aumento da gliconeogênese, da concentração dos ácidos graxos livres e da resistência à insulina.

A resistência à insulina com hiperinsulinismo compensatório parece ter um papel importante nas alterações das vias hepáticas de captação, síntese, degradação e secreção de ácidos graxos livres, que levam ao acúmulo de lipídios no hepatócito. Essas alterações resultam em resposta inflamatória do fígado e progressão do dano hepático.

Além disso, também ocorre aumento do estresse oxidativo hepático que está associado à elevação do metabolismo de ácidos graxos livres, redução da atividade antioxidante, aumento de citocinas pró-inflamatórias e disfunção mitocondrial nos hepatócitos.

A associação da disfunção mitocondrial com a geração de espécies reativas de

oxigênio e resposta inflamatória causa aumento do estresse do retículo endoplasmático com subsequente ativação das vias apoptóticas do hepatócito e eventual fibrogênese hepática.

Pacientes com esteatose hepática costumam apresentar um ou mais componentes da síndrome metabólica, mas isso não é universal.

► Hiperuricemia

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a hiperuricemia é preditiva para o desenvolvimento de síndrome metabólica, obesidade, hipertensão arterial e doenças renal e cardiovascular.

O aumento do ácido úrico está associado a disfunção endotelial, indução da agregação plaquetária e inflamação sistêmica crônica.

Estudos mostram que a prevalência de síndrome metabólica é maior no grupo de indivíduos com valores séricos mais elevados de ácido úrico, tanto em crianças como em adultos.

Marcadores inflamatórios

O tecido adiposo secreta diferentes citocinas inflamatórias, que estão associadas ao processo aterosclerótico por um ambiente inflamatório crônico que contribui para a disfunção endotelial. O mais sensível marcador inflamatório entre todas as citocinas inflamatórias é a PCR, a qual é produzida pelo fígado e regulada por outras citocinas inflamatórias, principalmente TNF- α e IL-6. Existe forte relação entre obesidade e valores plasmáticos de PCR, o que sugere um estado crônico inflamatório de baixo grau.

A relação que existe entre TNF- α e expressão de leptina (LP) pelo tecido adiposo e o baixo grau de inflamação sistêmica possibilita relacionar a inflamação e o grau de adiposidade com as morbidades no paciente obeso. Tudo isso levaria a maior exacerbação dos valores plasmáticos destes marcadores inflamatórios.

Sabe-se que o aumento do tecido adiposo, com a progressão da obesidade, se caracteriza pelo aumento da infiltração de macrófagos e estes são importantes fontes de inflamação neste tecido, provocando alterações na área extracelular e modificações da

função parácrina do adipócito. Assim, na obesidade, o adipócito começa a secretar TNF- α , que estimula os pré-adipócitos a secretarem proteína quimiotática para monócitos 1 (MCP-1). Simultaneamente, as células endoteliais também secretam MCP 1.

Desse modo, pré-adipócitos e endotélio seriam responsáveis pela atração dos macrófagos ao tecido adiposo. Uma vez que este acontece, qualquer que seja o estímulo primário nesta ação, os macrófagos, junto com a célula adiposa e outros tipos de células, podem perpetuar um círculo vicioso de recrutamento de macrófagos, produção de citocinas inflamatórias e dano da função do adipócito.

Estresse oxidativo

Embora existam provas de que a obesidade, DM2 e doença vascular compartilhem de um ambiente caracterizado pela RI e pela inflamação crônica de baixa intensidade, evidências sobre a relação destas alterações com estresse oxidativo são mais escassas. Fisiologicamente, a insulina inibe a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), a atividade do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e a expressão do p47^{phox} (ou NCF1, fator citosólico do neutrófilo 1), aumenta a expressão do inibidor do NF- κ B em células mononucleares e diminui a concentração plasmática de moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e da MCP-1.

Além disso, a insulina suprime a transcrição de fatores pró-inflamatórios, como o AP-1, e de genes de resposta rápida de crescimento 1 e 2 (*early growth response gene 1, 2*), da metaloproteinase da matriz-9 (MMP-9), do fator tissular (TF) e do PAI-1. O seja, a insulina tem efeito anti-inflamatório e antioxidante.

A produção de EROs aumenta no tecido adiposo de ratos obesos com incremento da expressão de fosfato de dinucleotídio de nicotinamida e adenina (NADPH) oxidase e diminuição de enzimas antioxidantas. Em cultura de adipócitos, os valores elevados de AGs aumentam o estresse oxidativo pela ativação da NADPH oxidase e desregulam a produção de citocinas, incluindo a adiponectina, PAI-1, IL-6 e MCP-1. A inibição da NADPH oxidase reduz a produção de EROs no tecido adiposo, atenuando a desregulação das citocinas e a esteatose hepática.

Nos estados de RI, como a SM e o DM2, existiria, no espaço subendotelial, o aumento da expressão das moléculas de adesão e do receptor similar à lectina oxidado

das LDL-1 (LOX-1). A ativação do LOX-1 aumenta a captação das LDL oxidada pelos macrófagos, contribuindo para o processo da aterogênese.

Implicações fisiopatológicas das alterações do metabolismo lipídico na síndrome metabólica

A dislipidemia na SM se caracteriza pela elevação de TG e colesterol de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-c), diminuição do colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e LDL pequena e densa (LDLpd), característica do fenótipo lipoproteico aterogênico.

No metabolismo lipídico normal, há liberação de AGL dos adipócitos ao sangue circulante, até o fígado e músculo. No fígado, uma parte é oxidada e a maior parte é reesterificada a TG. Existe um transporte contínuo de AGL entre tecido adiposo e fígado. Porém, se o processo de reesterificação se satura, o acúmulo de TG pode conduzir a esteatose hepática. Se houver RI, o maior fluxo de AGL ao fígado produz aumento da síntese de TG e de VLDL-c ricas em TG e apolipoproteína B.

Contudo, em condições normais, a insulina inibe a secreção de VLDL-c à circulação. No tecido adiposo e músculo se produz um descenso da atividade da lipase lipoproteica (LPL), diminuindo a depuração dos TG do VLDL-c, o que favorece o acúmulo de lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e LDL-c. A vida média destas partículas se alonga, favorecendo sua exposição à ação da CETP (*cholesterol ester transfer protein*). A troca entre os TG do VLDL-c com ésteres de colesterol no HDL-c por ação da CETP é realizada, originando HDL-c e LDL-c ricos em TG que, pela ação da lipase hepática, durante sua passagem pelo fígado, originam as LDLpd e HDLpd. As HDLpd são retiradas da circulação com maior facilidade que suas homólogas, resultando em diminuição do HDL-c e da apo A-I (ambas antiaterogênicas). As LDLpd também são mais aterogênicas por sua maior capacidade de penetração na íntima e boa aderência aos glicosaminoglicanos, pela sua maior suscetibilidade à oxidação e sua união seletiva aos receptores varredores (LOX-1) dos macrófagos.

Fisiopatologia da atherosclerose e a sua relação com a síndrome metabólica

Aterosclerose é consequência patológica primária da SM e está relacionada com diferentes aspectos da síndrome, que se esquematizam em continuação.

As lipoproteínas associadas ao aumento do risco de arteriosclerose são: LDL-c elevado, HDL-c diminuído, elevação da LP-A e aumento do TG. As partículas LDLpc típicas da SM, também aumentam este risco.

A função patogênica do LDL-c nas artérias é facilitada pela permeabilidade do endotélio e da membrana basal da túnica média. Além disso, a ausência de vasos linfáticos aumenta a permanência do LDL-c no espaço subendotelial, facilitando sua oxidação. Este fluxo massivo de LDL-c modificado pode superar a capacidade de remoção dos macrófagos presentes na íntima arterial.

Muitas das alterações funcionais que acontecem na SM, incluindo hiperglicemia, elevação dos AGL e RI, comprometem a função endotelial, afetando a biodisponibilidade de óxido nítrico (ON) endotelial. Este fato possibilitaria a ativação de NF-κB, resultando na expressão de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão leucocitária, migração de células musculares vasculares da túnica média e a transformação posterior de macrófagos em células espumosas, caracterizando o início da aterosclerose.

A HA é componente integral da SM. O aumento do tônus simpático estaria associado à obesidade, aparentemente por efeito direto da LP e da insulina, que aumentam a atividade do SNS. A insulina estimula o crescimento do músculo liso vascular e causa engrossamento da íntima e da média arterial, contribuindo para a HA e a formação da placa ateromatosa. O músculo liso arterial dos hipertensos responde de modo supranormal à tensão da parede, causando hipertrofia e hiperplasia ou aumento da produção de colágeno e elastina.

A hiperglicemia crônica do paciente diabético é responsável pelas complicações microvasculares devido à ação deletéria dos produtos finais de glicação avançada (AGE), que estimulam a formação de EROs. Estes produtos favoreceriam a arteriosclerose pelo aumento da ligação cruzada da matriz extracelular, que leva ao aumento das proteínas da matriz, principalmente colágeno tipo IV, laminina e fibronectina. O aumento dessas proteínas reduz a elasticidade dos vasos e altera as propriedades de filtração da membrana basal glomerular. Ademais, há diminuição da produção de ON pelo aumento do peroxinitrito, radical citotóxico. Simultaneamente, c

radical livre superóxido, além de inativar a enzima óxido nítrico sintetase (ONs), iniciaria uma cascata de reações no processo endotelial, aumentando a expressão de moléculas de adesão no endotélio, VCAM-1, ICAM-1 e quimocinas como MCP-1. Esse processo favorece a migração de monócitos, linfócitos T e mastócitos em áreas suscetíveis da íntima arterial, nas quais ocorreria a oxidação de LDL-c e LDL-glicado.

A hiperglicemia modifica a função plaquetária, aumentando sua agregação e adesividade. No DM, os fatores de coagulação no plasma, como fator VII, trombina e fator tecidual, estão elevados, ao contrário dos anticoagulantes endógenos, como a trombomodulina e PCR. Além disso, no endotélio os valores de ET-1 e o fator de von Willebrand são elevados, o que favorece o processo trombótico.

Em condições de RI e nas hiperglicemias, existe migração de células musculares da túnica média para a íntima e posterior proliferação. Essas células produzem o fator derivado de plaquetas (PDGF) e fator-1 de crescimento insulina-símile (IGF-1), devido à estimulação de vários fatores endoteliais. A hiperinsulinemia estimula a produção de endotelina-1 (ET-1), potente hormônio vasoconstritor, aumenta o conteúdo de dimetil-L-arginina, inibidor competitivo da ONs, e diminui a produção de prostaciclina (PGI) prostaglandina vasodilatadora e antiagregante plaquetária.

Além disso, o estado inflamatório crônico associado à SM tem, também, importantes repercussões na etiopatogênica da atherosclerose. Sabe-se que a concentração da PCR é um dos marcadores da atherosclerose. Este marcador da resposta inflamatória se relaciona com outros como IL-6, IL-1 e TNF- α . Algumas destas citocinas são produzidas por adipócitos e se encontram elevadas em obesos. Portanto, esta seria outra via de influência da SM na atherosclerose.

O endotélio arterial que regula o tônus muscular constitui uma barreira permeável a componentes sanguíneos e atua como transdutor na resposta inflamatória da atherosclerose. Tanto no DM como na SM, existe disfunção endotelial pela dislipidemia aterogênica presente. As LDLpd teriam um potencial aterogênico elevado e os mecanismos propostos para esta associação seriam sua baixa afinidade aos receptores nativos de LDL-c, propensão a sofrer estresse oxidativo, meia-vida plasmática prolongada e alta penetração à íntima. Em adultos, e recentemente em crianças, foi demonstrada alta prevalência de LDLpd associada à obesidade abdominal, gordura visceral e RI.

Uma vez dentro do espaço subendotelial, estas LDLpd e oxidadas ativariam o NF- κ B, provocando quimiotaxia para monócitos e linfócitos T, os quais posteriormente seriam transformados em macrófagos pela ação do M-CSF (fator estimulatório de crescimento de macrófagos). Além disso, a presença de receptores LOX-1 nos macrófagos possibilitaria a internalização do LDL-c oxidado, contribuindo para a formação de células espumosas que, por sua vez, produzem mais EROs e liberam novas citocinas, que atraem mais monócitos e células musculares lisas da túnica média, promovendo então a formação da camada fibrosa do ateroma.

Considerações finais

No paciente com SM existe risco elevado de desenvolvimento e progressão da doença aterosclerótica como resultado de uma série de fatores de risco de origem metabólica, que inter-relacionados e associados à RI, estariam diretamente envolvidos no desenvolvimento de diabetes e doença aterosclerótica.

O reconhecimento dos componentes da SM em adultos e crianças está baseado em evidências acumuladas nestes últimos anos. Portanto, são necessárias a detecção precoce desses componentes e a adoção de métodos preventivos para se reduzir o risco do desenvolvimento da aterosclerose. O foco principal destas medidas deve ser direcionado a pacientes com obesidade, RI, dislipidemia e HA.

Considerando a disfunção endotelial como elemento inicial e essencial no aparecimento e progressão da aterosclerose, observa-se que a inter-relação de diversos distúrbios metabólicos presentes na SM contribui de modo primordial para a lesão endotelial, influenciando de maneira direta o processo aterosclerótico. Portanto, o diagnóstico precoce da SM, que se associa de modo complexo mas direto com a precoce e rápida doença cardiovascular, se faz necessário para a definição de estratégias terapêuticas para estes pacientes.

Bibliografia recomendada

Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol. 2002; 40:937-43.

- Aljada A, Ghannim H, Mohanty P, Kapur *et al.* Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr-1) expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1419-22.
- Amhed N. Advanced glycation end products – role in pathology and diabetic complications. [Review] *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 67:3-21.
- Baran B, Akyüz F. Non-alcoholic fatty liver disease: What has changed in the treatment since the beginning? *World J Gastroenterol*. 2014 October 21; 20(39): 14219-29.
- Björntorp P. Abdominal fat distribution and the metabolic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 20(Suppl 8):S26–S28.
- Brewer HB Jr. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1999; 83:3F-12F.
- Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA *et al.* Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med*. 2005 11:183-90.
- Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med*. 1993; 94:350-6.
- Chapman MJ, Guérin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low density lipoproteins pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 1998; 19(Suppl A):A24–A30.
- Collins T, Cybulsky MI. NF-kappa B; pivotal mediator or innocent bystander in atherosclerosis? [Review] *Clin Invest*. 2001; 107:255-64.
- Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease pathophysiology, clinical consequences and medical therapy [Review] *Circulation*. 2003; 108:1527-32.
- De Caterina R. Endothelial dysfunction: common denominators in vascular disease [Review] *Curr Opin Lipidol*. 2000; 11: 9-23.
- DeFronzo RA. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 20:S1-S16.
- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care*. 1992; 15:318-68.
- Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006 444:881-7.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β-cell dysfunction? *Diabetes*. 2003; 52:1-8.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285:2486-97.

Fain J. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. Vitam Horm. 2006; 74:443-77.

Festa A, D'Agostini R Jr, Mykkanen L, Tracy RP *et al*. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Atheroscler Thomb Vasc Biol. 1999; 19:562-8.

Florez H, Mendez A, Casanova-Romero P, Larreal-Urdaneta *Cet al*. Increased apolipoprotein C-III levels associated with insulin resistance contribute to dyslipidemia in normoglycemic and diabetic subjects from a triethnic population. Atherosclerosis. 2006; 188:134-141.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002; 287:356-9.

Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM *et al*. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation. 2007; 116:39-48.

Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, Guarini *et al*. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. N Engl J Med. 2000; 343:840-6.

Galili O, Versari D, Sattler KJ, Olson MI *et al*. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007; 292:H904-H911.

Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest. 1989; 83:1774-7.

Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. Eur J Clin Invest. 2002; 32(Suppl 3):24-34.

Groop L, Forsblom *et al*. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Bosnian Study): evidence for sex-specific parental effects. Diabetes. 1996; 45:1585-93.

Gu HF, Almgren P *et al*. Association between the human glycoprotein PC-1 gene and

elevated glucose and insulin levels in a paired-sibling analysis. *Diabetes*. 2000; 49:1601-3.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259:87-91.

Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67:968-77.

Kang HS, Gutin B, Barbeau P, Litaker M *et al*. Low-density lipoprotein particle size, central obesity, cardiovascular fitness, and insulin resistance syndrome markers in obese youths. *Int J Obes*. 2002; 26:1030-5.

Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *Circulation* 1979; 59:8-13.

Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149:1514-20.

Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis*. 2000; 181(Suppl 3):S462-S472.

Kubes P, Suzuki M, Granger D. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88:4651-5.

Larrad MTM, Sánchez JLG, Ríos MS. Insulin resistance. A genetic approach Overview. Nutrition and aging. Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Program. 2002; 6: 79-95.

Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CJ. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 4565-92.

Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. [Review]. *Circulation*. 2002; 105:1135-43.

Little P, Byrne CD. Abdominal obesity and the “hypertriglyceridaemic waist” phenotype. *BMJ*. 2001; 322:687-9.

McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med*. 2007; 167:642-8.

Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris *et al*. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997; 78:273-7.

- Miller AW, Tulbert C, Puskar M, Busija DW. Enhanced endothelin activity prevents vasodilatation to insulin in insulin resistance. *Hypertension*. 2002; 40:78-82.
- Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int Suppl*. 2000; 77:S26-S30.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA *et al*. Cardiovascular health study collaborative research group. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999; 340:14-22.
- Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity: a physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation*. 1996; 93:1331-3.
- Rainwater DL, Mitchell BD, Comuzzie AG, Haffner SM. Relationship of low-density lipoprotein particle size and measures of adiposity. *Int J Obes*. 1999; 23:180-9.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.
- Rexrode KM, Manson JE, Hennekens CH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 1996; 11:490-5.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107:391-7.
- Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004; 109:2818-25.
- Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. [Review] *J Mol Cell Cardiol*. 1999; 31:23-37.
- Sinaiko A, Steinberger J, Moran A, Prineas R *et al*. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*. 2005; 111:1985-91.
- Stern SE, Williams K, Ferrarinni E, deFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes*. 2005; 54:333-9.
- Sun D, Li S, Zhang X, Fernandez C, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Uric Acid Associated with Metabolic Syndrome in Children and Adults in a Community: The Bogalusa Heart Study. *PLoS ONE* 9(10): e89696.
- The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). The frequency of the WHO metabolic syndrome in european cohorts, and an alternative definition of the insulin resistance syndrome. *Diabet Metabolism ES*. 2002; 28: 364-76.
- Turati LA, Rodrigues AC. Mecanismos das complicações diabéticas micro e macrovasculares. *Rev Bras Endocrinol*. 2005; 153:10-6.

macrovasculares. In: Lyra R, Cavalcanti N, coordinadores. Diabetes melito. Rio de Janeiro: Digraphic Editora. p. 491.

Vessby B, Tegblad S, Lithell H. The insulin sensitivity is related to the fatty acids of the serum lipids and of the skeletal muscle phospholipids in 70 years old men. Diabetologia. 1994; 37:1044-50.

Vicent D, Ilany J, Kondo T, Naruse *Ket al.* The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. J Clin Invest. 2003; 111:1373-80.

Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV *Vet al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med. 2004; 350:2362-74.

Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations plasma lipids, lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. Circulation. 1999; 99:2901-07.

Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppock SW. C-reactive protein in health subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19:972-8.

Avaliação da Obesidade na Infância e na Adolescência

Durval Damiani, Daniel Damiani e Louise Cominato

Introdução

Tem causado espanto o aumento da prevalência da obesidade nas várias faixas etárias, em diferentes partes do mundo, etnias e condições socioeconômicas. A “doença” obesidade tem assumido proporções verdadeiramente pandêmicas e, apesar das tentativas de reter sua progressão, vemos que poucos resultados positivos têm sido alcançados.

A obesidade em geral e a obesidade infantil, particularmente, têm se constituído em um formidável desafio para todos que tentam uma abordagem terapêutica definitiva. Apesar de ser um dos mais antigos problemas metabólicos de que se tem notícia, sua compreensão fisiopatológica ainda fica aquém do esperado para uma abordagem que procure distinguir, dentre as várias causas de obesidade, a mais adequada àquela determinada criança.

Se por um lado, conhecemos razoavelmente suas repercussões metabólicas, tendemos a simplificar seu significado pensando que todo obeso é resultado de mau hábito alimentar, decorrente de baixa autoestima e de falta de preocupação com sua imagem corporal. Em outras palavras, a obesidade é culpa exclusiva do obeso, o que, convenhamos, é uma grande injustiça!

Por ser multifatorial, vários fatores têm papel importante na gênese desse acúmulo excessivo de tecido adiposo: genéticos, socioeconômicos, psicológicos, hormonais, ligados a lesões do sistema nervoso central (SNC). A separação entre obesidade endógena (provocada por síndromes somáticas dismórficas, lesões do SNC,

endocrinopatias) e exógena (resultante da ingestão excessiva quando comparada ao consumo energético do indivíduo) é de grande valia, já que as causas endógenas, particularmente as endocrinopatias, devem ser tratadas no sentido da correção do distúrbio de base, com consequente normalização dos índices ponderais.

Os estudos realizados em gêmeos mono e dizigotos têm possibilitado uma separação entre os fatores genéticos e ambientais, realçando que os primeiros exercem um papel de primordial importância na etiologia da obesidade, enquanto os últimos seriam apenas agravantes.

Epidemiologia

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade infantil é um dos maiores desafios de saúde pública do século 21. Dados de 2012 mostram que mais de 40 milhões de crianças no mundo com menos de 5 anos estão acima do peso.

A prevalência mundial de sobrepeso e obesidade infantil aumentou de 4,5% em 1990 para 6,7% em 2010 e está estimada para 12,1% ou 60 milhões em 2020 (OMS).

Nos últimos anos nos EUA, a prevalência de obesidade na infância vem se mantendo estável, em torno de 17%, com queda significativa entre crianças de 2 a 5 anos (13,9% em 2003-2004 para 8,4% em 2011-2012). Isto ocorreu graças a grandes campanhas nacionais de combate e prevenção da obesidade infantil.

No Brasil, dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2008-2009) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apresentaram um aumento importante no número de crianças acima do peso no país, principalmente na faixa entre 5 e 9 anos de idade. O número de meninos acima do peso ficou maior que o dobro entre 1989 e 2009, passando de 15% para 34,8%. Já o número de obesos aumentou mais que 300% nesse mesmo grupo etário, indo de 4,1% em 1989 para 16,6% em 2008-2009. Entre as meninas, esta variação foi ainda maior: 2,4% em 1989 para 11,8% em 2009 (Figura 26.1).

Um dado interessante a ser ressaltado é que, nas últimas décadas, no Brasil, temos assistido a um processo de transição nutricional. Entre 1974 e 1989, houve redução na prevalência de desnutrição infantil de 19,8 para 7,6%, enquanto a obesidade aumentou de 5,7 para 9,6%. Em crianças e adolescentes de 6 a 18 anos, moradores das regiões

Sudeste e Nordeste, houve aumento de sobrepeso e obesidade de 4,1 para 13,9% entre 1974 e 1996.

Um estudo com mais de 10 mil alunos de escolas públicas e privadas de Santos (SP), na faixa etária de 7 a 10 anos, mostrou prevalência de sobrepeso e obesidade de 15,7 e 18%, respectivamente, sendo os maiores índices em alunos de estabelecimentos privados. Em um estudo realizado em Recife (PE), em 2001, sobre peso e obesidade atingiam 35% dos alunos. Em uma avaliação mais recente, envolvendo várias classes socioeconômicas, entre 1.616 crianças e adolescentes foram encontrados 14,5% de sobre peso e 8,3% de obesidade. Entre pré-escolares, sobre peso atingiu 22,2% e obesidade, 13,8%, e ambos, sobre peso e obesidade, predominaram em famílias de poder aquisitivo mais elevado. Em Salvador (BA), entre 387 alunos, a prevalência de obesidade alcançou 15,8%.

Definição

Em determinadas situações, a condição de obesidade é tão óvia, que sabemos que o paciente é obeso, apenas olhando para ele, sem a necessidade de se recorrer a índices específicos. O acúmulo excessivo e generalizado de gordura em subcutâneo e em outros tecidos define obesidade e pode ser quantificado de várias maneiras, por exemplo, pelo estudo de composição corporal, na qual se separa a massa magra (principalmente músculo) da gorda (tecido adiposo). Isso pode ser feito por absorção diferencial de dois feixes de raios X com energias diferentes, em um método conhecido como DXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*), por impedanciometria, ou pelo uso de índices e pregas cutâneas que, de modo indireto, vão nos informar sobre o excesso de tecido gorduroso presente no paciente. A distribuição do excesso de tecido adiposo propicia diferentes fenótipos de obesidade: generalizada, androide – na qual a distribuição de tecido adiposo se faz preferencialmente no tronco, propiciando uma relação cintura-quadril elevada (obesidade “em maçã”) –, ginoide – em que a distribuição de gordura se faz preferencialmente em cintura pélvica e extremidades (obesidade “em pera”) – e visceral ou intra-abdominal.

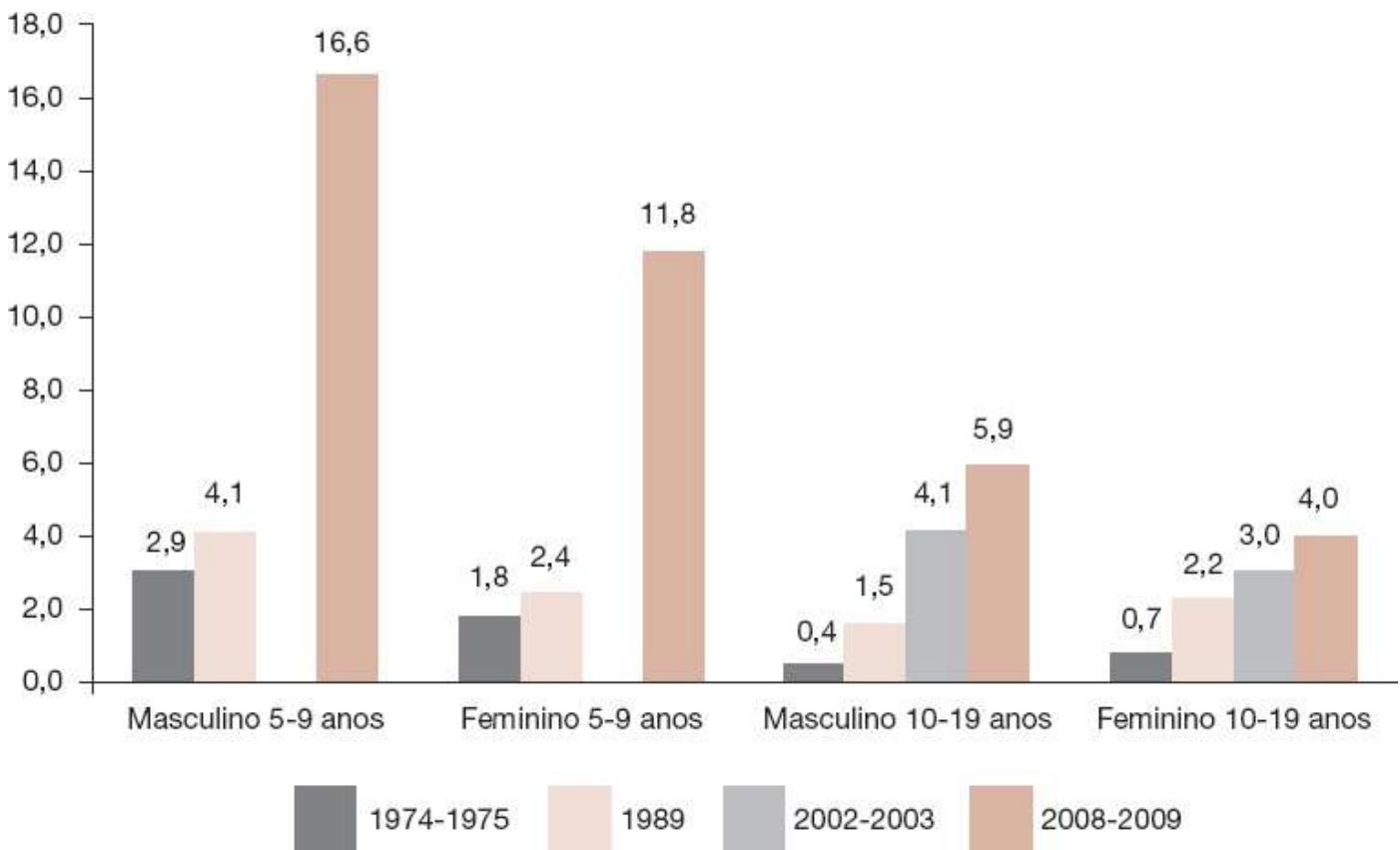


Figura 26.1 Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009, antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil 2008-2009.

A grande vantagem de se ter um índice de avaliação da obesidade é para a comparação sequencial no mesmo paciente, o que nos dá uma ideia clara da evolução terapêutica. O índice que tem tido aplicação mais difundida e aceita é o índice de massa corporal (IMC ou índice de Quetelet), que correlaciona o peso (kg) ao quadrado da altura (m). Simples de obter, descarta a influência da altura no peso e se correlaciona estreitamente à adiposidade. Por outro lado, não consegue distinguir os locais diferenciais de depósito de tecido adiposo, o que transforma os vários indivíduos obesos em pacientes muito diferentes do ponto de vista metabólico e na sua resposta à redução de ingestão alimentar. Em outras palavras, o mesmo IMC pode significar obesos muito diferentes, dependendo do local em que se acumula esse tecido adiposo.

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura}^2 (\text{m}^2)}$$

Existem curvas de normalidade para IMC, variando seu valor conforme a idade. De modo geral, podemos considerar normal um IMC ≤ 19 . Em adultos, o IMC > 25 define sobre peso e acima de 30, obesidade. Em crianças e adolescentes, a faixa de normalidade está entre os percentis 5 e 85, sobre peso entre 85 e 95 e obesidade acima do percentil 95.

As curvas da Organização Mundial da Saúde (OMS) definem *risco de obesidade* acima de escore-z +1 (DP [desvio padrão] $> +1$). Por outro lado, classifica em graus de gravidade os pacientes entre +1 e +2 de escore-z e pacientes acima de +2.

Sempre que utilizamos curvas diferentes, procuramos saber se há a detecção de casos por uma curva e a não detecção pela outra. Em um estudo que está sendo realizado por Kuba *et al.* em Niterói, a comparação foi feita, mostrando que as curvas da OMS acabam classificando como obesos mais pacientes do que a curva do Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Esse poder de detecção maior acaba evidenciando pacientes que já apresentam algum fator de risco cardiovascular adicional e não é simplesmente uma detecção com aumento de falso-positivos.

Levando em conta que o acúmulo de gordura visceral é o maior responsável pelos efeitos deletérios da obesidade, a relação entre a cintura e a altura tem se mostrado um índice extremamente interessante. Ele pode ser aplicado a qualquer idade, raça, sexo e se essa relação supera 0,50, podemos dizer que há acúmulo de gordura visceral neste paciente. Em outras palavras, a cintura de um indivíduo normal deve ser igual ou menor que a metade de sua estatura.

Outro índice bastante usado é o índice de obesidade (IO) que nos indica quanto o peso do paciente excede seu peso ideal obtido do percentil 50 da sua altura, segundo a seguinte fórmula:

$$IO = \left[\left(\frac{\text{peso corporal medido}}{\text{peso ideal}} \right) - 1 \right] \times 100$$

De acordo com o IO, uma obesidade é considerada leve quando este é de 20 a 30%, moderada quando é de 30 a 50% e grave quando excede 50%.

Um grande problema do método é assumir que qualquer aumento de peso acima do peso ideal (ou peso corporal padrão) represente aumento de gordura. Outro problema é

como selecionar o peso ideal para uma determinada altura, principalmente na época da puberdade, na qual crianças com a mesma altura apresentam composições físicas diversas e, portanto, pesos diferentes, já que o aumento de massa magra propiciando aumento de peso não traduz aumento de gordura corporal. Dessa maneira, nem todas as crianças com $\text{IO} > 20\%$ são, de fato, obesas e nem todas com $\text{índice} < 20\%$ são necessariamente não obesas. Em uma tentativa de compensar tal erro, a medida da prega cutânea deve ser tomada e as curvas de peso e altura devem ser observadas. Tendo em mente tais limitações, o uso do IO pode se constituir um método útil para triagem de crianças obesas.

► Curvas pôndero-estaturais

Repetidamente tem sido dito que a ficha de pediatra que não tenha uma curva pôndero-estatural não é uma ficha pediátrica, já que a característica que diferencia mais claramente o paciente pediátrico é sua capacidade de crescer. Dificilmente vemos a criança com a mesma altura 2 vezes em visitas sequenciais.

Temos considerado uma diferença entre o percentil de peso e o de altura superior a 40 como indicativa de obesidade. A avaliação simultânea das curvas de peso e altura possibilita o reconhecimento entre obesidade exógena (decorrente de ingestão excessiva em relação aos gastos energéticos da criança, não se acompanhando de outras doenças) e endógena (obesidade acompanhada ou decorrente de outras doenças). A criança com obesidade exógena apresenta, em geral, altura superior ao percentil 50 (ou superior ao seu alvo estatural parental), enquanto nas formas endógenas, acompanha-se de estaturas mais baixas. Sempre deve chamar a atenção uma criança acima do peso e abaixo da altura-alvo!

► Prega cutânea

Comparações realizadas entre medidas de pregas cutâneas e densitometria demonstram baixa sensibilidade (a prega tricipital detecta de 23 a 50% dos obesos), mas alta especificidade (85 a 100%). Uma única prega cutânea indica a espessura de gordura naquele local e, embora haja uma boa correlação entre pregas cutâneas tomadas em diferentes locais, há uma variação de 30% entre elas (Tabela 26.1).

► Índice de obesidade de Newen-Goldstein

O índice de obesidade de Newen-Goldstein faz uma relação entre o peso e a altura do paciente com peso e altura ideais para a idade, segundo a seguinte fórmula:

$$\text{IO (Newen-Goldstein)} = \frac{\text{peso do paciente} \times \text{altura ideal}}{\text{peso ideal} \times \text{altura do paciente}}$$

Nesta fórmula, o peso ideal para a idade é o percentil 50 de peso para a idade e a altura ideal para a idade é o percentil 50 da altura para a idade.

São considerados normais os valores entre 91 e 110, sobrepeso de 111 a 120 e obesidade com índice superior a 120.

Tabela 26.1 Critérios de obesidade segundo a prega cutânea tricipital.

Idade (anos)	Prega cutânea mínima (mm)	
	Homens	Mulheres
5	12	14
6	12	15
7	13	16
8	14	17
9	15	18
10	16	20
11	17	21
12	18	22
13	18	23
14	17	23
15	16	24
16	15	25
17	14	26
18	15	27

19	15	27
20	16	28

► Índice ponderal (de Rohrer)

É a relação entre a altura e a raiz cúbica do peso, com valores normais variáveis de acordo com a idade:

$$IP = \frac{\text{altura}}{\text{peso}^{1/3}}$$

Pelo exposto anteriormente, facilmente conclui-se que não há método ideal, prático e preciso para avaliar a obesidade. A escolha do método ou dos métodos a serem utilizados deve se basear na praticidade e aplicabilidade a cada situação clínica, e deve reconhecer as limitações de cada método para aplicá-lo conscientemente e dele tirar o maior proveito, em benefício do paciente.

Etiologia

Podemos dizer que a obesidade é fundamentalmente uma doença genética. Não simplesmente no sentido de uma mutação gênica isolada (obesidade monogênica), que ocorre com baixa frequência, mas uma constituição genética que propicia ganho de peso. Os dados disponíveis atualmente sugerem que 60 a 80% da variabilidade no peso corporal podem ser explicados por fatores herdados. Por outro lado, é claro que o aumento epidêmico da obesidade nas últimas décadas teve como fator decisivo as mudanças ambientais. Tanto no que se refere ao microambiente da criança (cuidadores) como, em um leque mais amplo, a amigos, vizinhança, escola, comunidade e políticas nacionais, as influências alimentares são extremamente fortes. Nessa mesma linha, amamentação (atuando como fator protetor do ganho de peso), condição socioeconômica, modelos que podem ser seguidos (muitos deles obesos), atividades recreativas, espaço para atividades, segurança, temperatura, ambiente e políticas alimentares interferem na maneira como se pode ganhar peso, desde que haja uma base genética que predisponha à obesidade.

Mais de 300 *loci* genéticos são potencialmente envolvidos na regulação do peso, e

algumas variantes extremamente raras afetam a função do gene e o comportamento em tal extensão que a obesidade pode se instalar mesmo sem um ambiente particularmente obesogênico.

Há algumas endocrinopatias que se acompanham de ganho de peso, mas são muito pouco frequentes (2 a 3% dos casos) e incluem hipotireoidismo, deficiência de hormônio de crescimento, síndrome de Cushing, insulinoma, apenas para citar algumas. À exceção do insulinoma, todas as outras condições mencionadas acompanham-se de alteração do crescimento estatural (baixa estatura) e atraso de idade óssea, o que contrasta com a obesidade exógena em que se verifica o avanço de idade óssea e estatura normal ou aumentada para a idade.

Distúrbios hipotalâmicos podem ser a base de alguns casos de obesidade e podem resultar de malformações congênitas (a deleção do gene SIM1 impede o desenvolvimento hipotalâmico) ou de lesões traumáticas (50% das crianças operadas por craniofaringioma desenvolvem obesidade hipotalâmica).

Alterações nas vias de sinalização da leptina podem levar à obesidade. A leptina produzida no tecido adiposo subcutâneo é o sinal que informa o hipotálamo que a quantidade de tecido adiposo está adequada e, portanto, manda uma mensagem de inibição do apetite para o núcleo arqueado, inibindo o neuropeptídio Y (NPY), um potente orexígeno. As alterações nessas vias respondem por 3 a 4% das obesidades graves, de início precoce.

Em alguns neurônios hipotalâmicos, responsivos à leptina, há indução de formação de propiomelanocortina (POMC), que é precursora de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio melanócito-estimulante (MSH), β -lipotrofina, β -endorfina, pela ação da pró-convertase 1 (PC1). O MSH- α liga-se a receptores de melanocortina tipos 3 e 4 (MC3R e MC4R) que inibem o apetite. Assim, alterações nessa via, incluindo mutações nos MC3R, MC4R e da própria PC1, são indutoras de obesidade e são a mais frequentemente encontradas nesse grupo de alterações genéticas monogênicas.

Mutações de genes que afetam o equilíbrio energético também têm sido implicadas na obesidade: FTO (*fat mass and obesity-associated gene*), PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptors*), receptores beta-adrenérgicos, perilipina (proteínas que protegem as gotículas lipídicas no adipócito, evitando que sofram lipólise). Portadores de algumas mutações de perilipina A são mais resistentes à perda de peso.

Várias síndromes são relacionadas com a obesidade, mas, em geral, a procura ao serviço médico se dá por outras razões ligadas à síndrome, que não necessariamente a obesidade. O conjunto dessas síndromes responde por uma pequena fração dos casos de obesidade e a razão da obesidade nesses quadros sindrômicos frequentemente é desconhecida. As síndromes de Prader-Willi (SPW), Bardet-Biedl e Alström são particularmente notáveis pela intensa hiperfagia. Na SPW (OMIM 176270), os pacientes correm risco de morte por duas situações antagônicas: ocorre intensa hipotonia nos primeiros 2 anos de vida, que dificulta a alimentação e pode levar a óbito por inanição e, paradoxalmente, após os 3 a 4 anos de idade, inicia-se intensa hiperfagia que acabará levando a criança ao óbito por hipoventilação alveolar decorrente de extremo grau de obesidade. Curiosamente, enquanto no obeso exógeno as concentrações de ghrelina são baixas, na SPW, a ghrelina é alta, o que pode contribuir para a intensa hiperfagia desses pacientes (ela é um potente orexígeno produzido no fundo gástrico). A genética molecular da SPW revela que 75% dos afetados apresentam deleção envolvendo o cromossomo 15 paterno, 20% apresentam dissomia uniparental do cromossomo 15 materno e 1 a 2% apresentam defeitos no centro de *imprinting*. O teste de metilação é capaz de detectar as três situações, embora não diferencie uma da outra. Com isso, este deve ser o primeiro teste genético a ser solicitado em casos suspeitos de SPW (detecta 99% dos afetados).

As síndromes de Bardet-Biedl e Alström estão associadas à alteração da função ciliar. Esses cílios são necessários na regulação de peso em ratos. Há evidências mostrando que proteínas alteradas na síndrome de Bardet-Biedl interagem com o receptor de leptina, alterando a condução de mensagens. Na síndrome de Alström, descrita em 1959 (OMIM203800), ocorrem degeneração retiniana, obesidade, surdez neurosensorial e diabetes *mellitus* (DM). É uma síndrome rara, de herança autossômica recessiva e o gene responsável (ALMS1) localiza-se no cromossomo 2p13.

Dentre as obesidades “adquiridas”, é possível citar o uso de medicamentos que podem levar ao ganho de peso: insulina ou secretagogos de insulina, glicocorticoides (GC), substâncias psicotrópicas, lítio e outros antidepressivos como os tricíclicos, anticonvulsivantes como o valproato e a carbamazepina; fármacos anti-hipertensivos como propranolol, nifedipino e clonidina; anti-histamínicos e agentes quimioterápicos.

O vírus AD36, um tipo aviário de adenovírus, tem sido implicado no ganho de peso e pode, potencialmente, ter um papel etiológico nas obesidades adquiridas.

Os fatores ambientais têm um papel decisivo no ganho de peso. Quando falamos que 80% da obesidade têm uma base genética, não estamos, de modo algum, dando importância menor aos fatores ambientais e de estilo de vida. Não há genética que faça o indivíduo engordar sem comida! Grupos com a mesma base genética, criados em ambientes diferentes, expressam diferentes graus de ganho de peso. Um exemplo são os índios Pima: os que vivem nos EUA, em uma reserva do Arizona, têm muito mais obesidade do que seus pares que vivem em vilas isoladas do México. A diferença é explicada por fatores ambientais e de estilo de vida. Ao lado disso, existe a possibilidade de fatores ambientais alterarem a expressão gênica, de modo que, por meio de metilação ou de alterações de acetilação de histonas, certos genes podem não ser transcritos e interferirem no ganho de peso. Tal fenômeno é conhecido como epigenética. Há fortes evidências de que a nutrição materna é um fator-chave que leva a alterações deste tipo.

Diagnóstico diferencial

Os distúrbios genéticos monogênicos e endócrinos respondem por menos de 10% dos casos de obesidade infantil. No entanto, devemos descartar cuidadosamente essas causas, pois merecem uma modalidade de terapia bem diferente, que implica reposição hormonal. A Tabela 26.2 enfatiza alguns aspectos de diagnóstico diferencial da obesidade infantil.

O excesso de peso com desenvolvimento neuropsicomotor normal, a altura acima de percentil 50 para a idade e a idade óssea discretamente avançada praticamente fecham o diagnóstico de obesidade exógena. Distúrbios endócrinos respondem por uma fração muito pequena dos casos e a exploração endócrina é indicada apenas quando houver retardo estatural e/ou de idade óssea associado ao ganho de peso ou quando houver sinais específicos de endocrinopatia.

Tabela 26.2 Diagnóstico diferencial da obesidade infantil.

	Endócrina/Genética	Exógena
		Obesidade comum em

Família	Obesidade incomum	membros da família
Altura	Baixa estatura	Alta estatura (> 50%)
QI	Frequentemente baixo	Normal
Idade óssea	Retardada	Normal
Exame físico	Malformações detectadas	Normal

QI: quociente de inteligência.

Nos casos de hipotireoidismo, a maior parte do ganho de peso associado ao desenvolvimento do mixedema se deve ao acúmulo de fluido mais do que de tecido adiposo. A administração de hormônio tireoidiano (HT) com o intuito de provocar perda de peso em pacientes que não apresentam hipotireoidismo leva à perda de massa magra mais do que de gordura e provoca aumento do apetite, estando contraindicado no tratamento da obesidade exógena. A avaliação clínica associada à avaliação laboratorial possibilitará excluir os hipotireoidismos dos casos de obesidade exógena.

Nas deficiências de hormônio de crescimento, pode haver acúmulo de gordura truncal, porém, um fato marcante é a baixa velocidade de crescimento e o retardo importante de idade óssea. Um dado que não pode ser esquecido é que crianças obesas podem não responder aos testes de estímulo para hormônio do crescimento (GH), os quais podem ser incorretamente interpretados como deficiência em GH quando, na verdade, não são. O dado que diferencia melhor esta deficiência da alteração de resposta pela obesidade é a idade óssea, que é avançada ou normal, enquanto está atrasada na deficiência de GH. Além disso, a velocidade de crescimento é absolutamente diferente nas duas situações: a criança obesa é, em geral, grande, acima do percentil-alvo de sua estatura, e mantém velocidade de crescimento normal, o que não ocorre nas deficiências de GH.

Na síndrome de Cushing, a distribuição de tecido adiposo (centrípeta), a face de aspecto característico, as estrias vermelhas, a policitemia, a plethora, a diminuição da força muscular, a osteoporose, entre outras, tornam possível o diagnóstico correto. Lembramos que, nesses casos, a idade óssea está atrasada e o crescimento é lento, opondo-se frontalmente ao que ocorre na obesidade exógena. A avaliação laboratorial, mostrando concentrações elevadas de cortisol com perda do ritmo circadiano e não supressão com doses fisiológicas de dexametasona, possibilita a diferenciação com a

obesidade exógena em casos difíceis.

As deficiências gonadais, particularmente a síndrome dos ovários policísticos (SOP), apresentam outras características clínicas como hirsutismo, hipertensão arterial (HA) e alterações menstruais que possibilitam a diferenciação com obesidade exógena. Uma marca importante da síndrome hiperandrogênica (nome preferido em relação a ovários policísticos) é a resistência à insulina (RI).

As lesões hipotalâmicas raramente levam à obesidade, mas quando o fazem é por alteração diencefálica.

Síndromes congênitas como a síndrome adiposo-genital (síndrome de Frölich), Prader-Labhardt-Willi, Laurence-Moon-Biedl, pseudo-hipoparatiroidismo e Bongiovani-Eisenmenger apresentam deficiências hipotalâmicas como eventual causa do aumento de peso. No entanto, as outras características dessas síndromes separam-nas dos casos de obesidade exógena. A doença de Blount (necrose asséptica do côndilo mediotibial) pode estar associada à obesidade.

Em algumas situações, ocorre distribuição incomum de tecido adiposo, como na lipodistrofia parcial e na lipomatose múltipla.

► Comorbidades

As comorbidades mais frequentes na infância e na adolescência são dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertrofia ventricular esquerda, resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), esteatose hepática e SOP. Essas comorbidades devem ser investigadas, acompanhadas e tratadas o mais precocemente possível para melhorar a expectativa e a qualidade de vida futura dessas crianças. Na avaliação de 320 adolescentes obesos acompanhados pelo ambulatório de obesidade do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USF 71% apresentavam, no início do acompanhamento, síndrome metabólica; 75,4% apresentavam resistência à insulina; 7,5%, pré-diabetes, 2,6%, diabetes *mellitus* tipo 2, 25% tinham esteatose hepática e 22% eram hipertensos. A perda de peso levou à melhora das comorbidades.

Abordagem da criança e do adolescente obeso

Todas as vezes que nos deparamos com uma criança ou com um adolescente obeso, sabemos que estamos diante de uma tarefa árdua, na qual, por um lado, tentamos evitar sérias complicações metabólicas, psicossociais, comportamentais que advêm do ganho excessivo de peso e, por outro, sabemos que nossos recursos terapêuticos, especialmente no que diz respeito a medicamentos antiobesidade, são muito limitados. Procuramos incutir no paciente e em seus familiares a noção de que perder peso está longe de ser um tratamento simplesmente estético, de fato, é a oportunidade de possibilitar uma qualidade de vida muito mais satisfatória e reduzir significativamente os riscos envolvidos nessa complicada síndrome endócrina.

A Figura 26.2 orienta os passos iniciais que podemos seguir frente a um paciente obeso.

É importante definir a partir de que idade a criança iniciou seu ganho de peso excessivo. Quando ela já está obesa nos primeiros 6 meses, é possível que algum defeito envolvendo a via de sinalização de leptina esteja presente. Um dado extremamente importante é a curva de crescimento e a idade óssea. Nos casos de obesidade exógena, em geral, a curva de crescimento é normal ou até acima do esperado para o alvo estatural da criança. Por outro lado, a idade óssea tende a estar avançada. Já quando a velocidade de crescimento é baixa e a idade óssea é atrasada, uma causa endócrina é bastante provável e deve ser descartada. Entram nesses diagnósticos diferenciais o hipotireoidismo, o hipercortisolismo, hipoparatireoidismo, pseudo-hipoparatireoidismo tipo 1a (PHP 1a), que envolve defeitos de sinalização de proteína G e podem abranger outras glândulas como tireoide e gônadas, cujos hormônios estimulantes agem por intermédio de proteína G.

► Avaliação metabólica

A obesidade tem o potencial de induzir alterações metabólicas extremamente importantes e que acabam por se refletir em aumento do risco cardiovascular (RCV) e, eventualmente, em diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

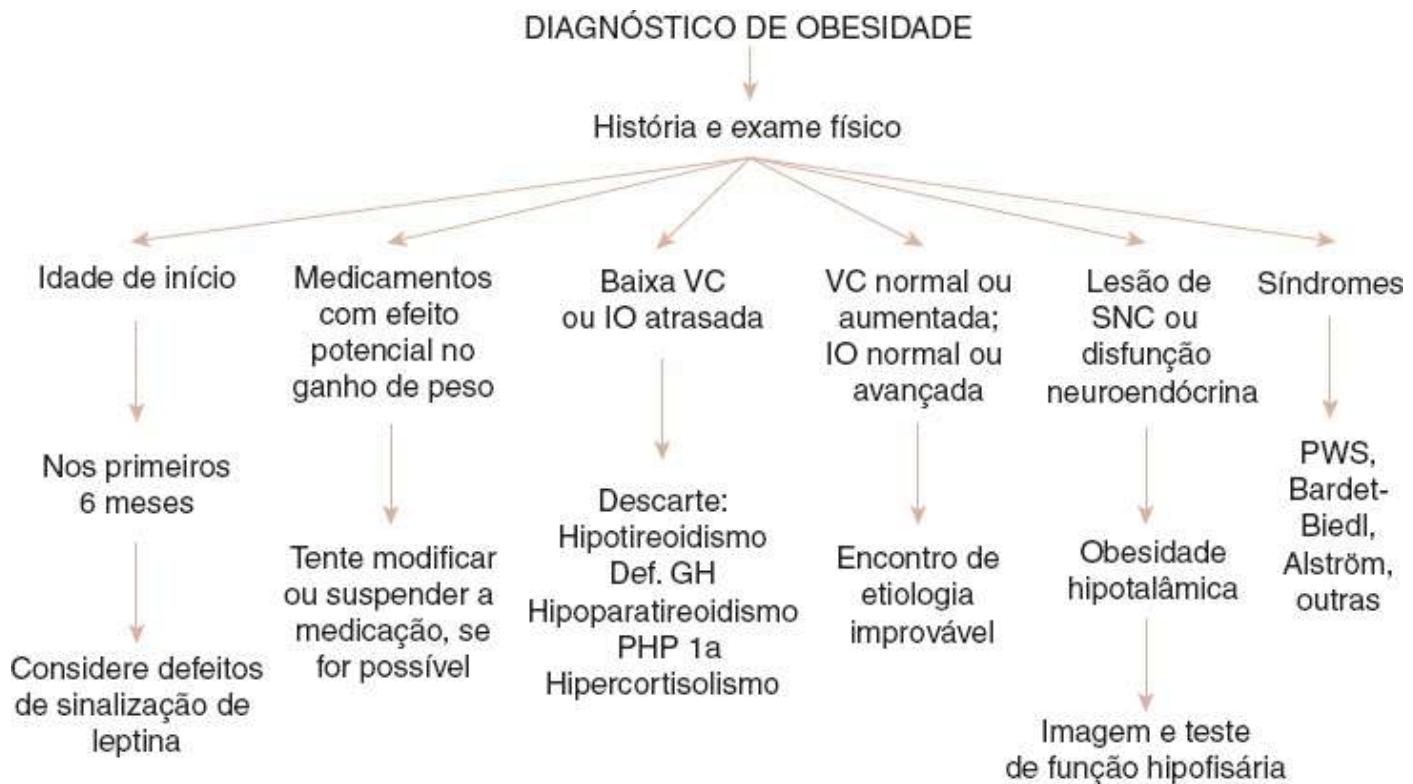


Figura 26.2 Esquema de abordagem inicial diante de um paciente obeso. VC: velocidade de crescimento; IO: idade óssea; SNC: sistema nervoso central; PWS síndrome de Prader-Willi; GH: hormônio do crescimento; PHP: pseudo hipoparatireoidismo.

A RI induzida pelo aumento do tecido adiposo (uma condição pró-inflamatória) acaba levando a alterações hepáticas (desde a esteatose até a esteato-hepatite não alcoólica, com potencial de evoluir para cirrose hepática). O acúmulo de ácidos graxos livres (AGL) no fígado, nos adipócitos, no pâncreas e particularmente no músculo esquelético em pacientes obesos interfere na cascata de sinalização de insulina e é um importante fator na gênese da RI. O acúmulo de AGL no fígado, tornando-o resistente à insulina, faz com que o órgão perca a capacidade de suprimir a secreção de glicose, elevando a glicemia, induzindo, por conseguinte, à hiperinsulinemia. Na verdade, em decorrência da hiperinsulinemia, o fígado torna-se uma “máquina de produzir gordura”.

RI, HAS, dislipidemia, tolerância à glicose alterada e, eventualmente, DM2 devem ser pesquisadas em todo paciente obeso. Não esqueçamos, no entanto, que a obesidade por si só não é um marcador para identificar pacientes com síndrome metabólica (SM) ou risco cardiovascular, já que os locais de deposição de gordura contam mais do que a

quantidade total de gordura armazenada.

Em um estudo com adolescentes obesos publicado recentemente, a gordura abdominal e subcutânea foi medida por ultrassonografia, e comparada com diversos parâmetros clínicos e laboratoriais. A gordura subcutânea também foi associada à resistência à insulina, sugerindo que esse tipo de gordura é um bom marcador para esta ocorrência em adolescentes, diferente do que já é consenso em adultos.

Tratamento

Diante dessa verdadeira “epidemia” de obesidade a que assistimos atualmente e frente ao fato de que seu quadro é extremamente complexo no que diz respeito às suas repercussões nos diversos sistemas orgânicos, o tratamento deve ser instituído a partir do instante em que o problema é detectado. Não há lugar para adiamentos e o pediatra não deve encorajar um ganho de peso excessivo de seu paciente. Ele deve tomar medidas conscientizando a família e, conforme a idade, a própria criança, para que o ritmo de ganho de peso seja controlado.

Apesar de não conhecermos todos os mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na obesidade, o que impede que façamos tratamentos verdadeiramente individualizados junto a nossos pacientes, as medidas básicas de controle e de modificação dos hábitos de vida podem e devem ser instituídas o mais precocemente possível, e a cooperação de todos (familiares ou não) que têm contato com a criança é de fundamental importância.

Na Figura 26.3, é proposto um programa de perda de peso com 3 componentes: dieta, mudança de comportamento e atividade física. Rocchini acredita que dietas para redução de peso de adolescentes não devem ter menos que 1.200 kcal/dia pela dificuldade de prover vitaminas e nutrientes para promover crescimento e desenvolvimento normais. Uma dieta baseada em troca de alimentos é recomendada porque ensina à criança a essência de uma boa nutrição e torna-a particularmente envolvida em determinar sua própria dieta. O componente “mudança de comportamento” inclui aulas centralizadas em educação nutricional, manutenção de registros, obtenção de controle sobre os fatores externos que determinam a hora de se alimentar e reforço do comportamento alterado. O propósito da mudança de comportamento é que a criança obesa precisa aprender a alimentar-se adequadamente

no que diz respeito à quantidade, ao intervalo entre as refeições e aos alimentos saudáveis, ter consciência dos hábitos correntes e normalizar e aceitar a responsabilidade pelo comportamento alimentar. Todas as crianças devem ser encorajadas a se exercitar por 30 a 60 min por dia por pelo menos 3 vezes/semana. O programa de perda de peso deverá ter um sistema de reforço extra para ajudar a criança a se estabilizar e manter o novo hábito. A família precisa ser orientada para dar à criança um suporte positivo sem contrariar ou controlar o programa de perda de peso proposto. Usando essa estratégia, Rocchini conseguiu uma perda de peso adequada naqueles adolescentes que estavam motivados a perder peso. Quando se lida com obesidade infantil, é importante lembrar que se uma criança não quer perder peso, nenhum programa de perda de peso, apesar da aproximação, da organização ou do custo, terá sucesso.

No Ambulatório de Obesidade – Grupo BOIA (Brigada contra a Obesidade na Infância e Adolescência) do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-FMUSP) –, adolescentes entre 10 e 19 anos são avaliados clinicamente e do ponto de vista nutricional por uma equipe multiprofissional e seus dados antropométricos e sua circunferência abdominal são analisados.

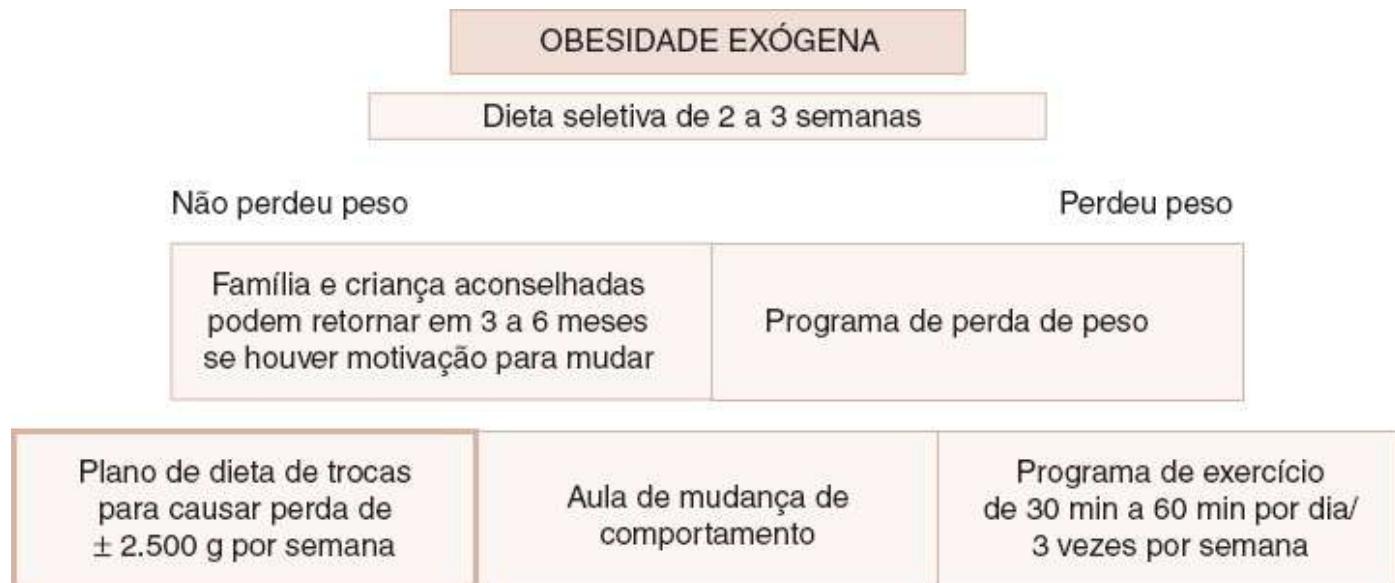


Figura 26.3 Representação esquemática de um programa pediátrico de perda de peso.

São realizadas reuniões multidisciplinares antes de cada consulta, com participação de pacientes e acompanhantes. Nestas reuniões, temas como alimentação saudável,

atividade física e complicações associadas à obesidade são abordados em palestras e dinâmicas de grupo, com participação ativa dos envolvidos.

Para rastrear as principais complicações da obesidade, além da avaliação clínica, são avaliados o perfil lipídico, a glicemia e insulinemia de jejum, curva glicêmica de 2 h, enzimas hepáticas e ultrassonografia de abdome. Polissonografia, teste ergométrico e monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) podem ser necessários em casos específicos.

A educação alimentar é o primeiro passo. A explicação sobre o funcionamento dos alimentos, sobre quais podem ser ingeridos em maior quantidade e a importância dos horários é enfatizada. É necessário que essas orientações sejam dadas tanto para a criança ou o adolescente como para a família.

A restrição calórica realizada em nosso serviço fica entre 1.200 e 2.000 calorias por dia, conforme a idade e a atividade do indivíduo. Dietas muito restritivas, além de poderem atrapalhar o crescimento dessas crianças, são muito pouco toleradas. O objetivo é a perda de peso gradual, já que perdas aceleradas de peso são associadas a maior chance de ganho de peso em médio e longo prazos.

O cardápio é individualizado, levando em conta as preferências alimentares, o horário de atividades e o padrão socioeconômico.

Na Tabela 26.3 estão resumidas as 10 principais orientações alimentares gerais.

► Tratamento medicamentoso

Várias substâncias têm sido empregadas para tratamento da obesidade, cada uma prometendo resolver definitivamente o problema. Se fossem eficazes, pela quantidade em que são vendidas, poderíamos afirmar sem temor de errar que “a humanidade seria extremamente magra”. Na verdade, apesar de a farmacoterapia ter seu papel no tratamento da obesidade de adultos, nenhuma das substâncias tem se mostrado eficaz e isenta de efeitos colaterais para ser utilizada em crianças obesas. Apenas para darmos uma noção geral dos tipos de medicamento que têm sido utilizados em pacientes adultos obesos, faremos uma breve exposição do “arsenal” disponível.

Podemos dividir as medicações que diminuem a ingestão alimentar em 2 grupos: medicamentos catecolaminérgicos, que incluem os clássicos medicamentos inibidores

do apetite (anoréticos), e os serotoninérgicos, que atuam aumentando a sensação de saciedade (sacietógenos). Ao grupo dos catecolaminérgicos pertencem as anfetaminas que, ao mesmo tempo que inibem o apetite, proporcionam uma atividade psicomotora aumentada, induzindo à perda de peso por termogênese aumentada. As substâncias psicotrópicas são divididas em 5 classes, sendo a classe II representada pela anfetamina, metanfetamina e fenmetrazina, com alta capacidade de induzir ao vício. As substâncias que têm sido empregadas em obesos adultos pertencem ao grupo IV (dietilpropiona, fentermina, femproporex e mazindol). Nenhuma delas está atualmente sendo comercializada no Brasil. Dietilpropiona e fentermina são usadas nos EUA.

O grupo de medicamentos serotoninérgicos inclui a fenfluramina, dexfenfluramina (ambos retirados do mercado devido à associação a lesões de valvas cardíacas semelhantes às encontradas na síndrome carcinoide ou na toxicidade por ergotamina). Um medicamento que está sendo usado e inibe a recaptação de serotonina ao lado da inibição da recaptação de norepinefrina (tendo, portanto, um efeito sacietógeno ao lado de aumentar o gasto energético) é a sibutramina, uma amina terciária sintetizada em 1980.

Um estudo duplo-cego placebo-controlado com delineamento do tipo *cross over* realizado no ICr-HC-FMUSP para avaliar a eficácia da sibutramina na perda de peso concluiu que esta induziu mais perda de peso em adolescentes obesos comparada ao placebo, sem efeitos colaterais significativos.

Tabela 26.3 Principais orientações alimentares.

1. Mantenha horário adequado e regular para as refeições, sem omissão ou jejum prolongado.
2. Coma devagar. A dica é descansar os talheres na mesa após leva-los à boca.
3. Faça 5 a 6 refeições diárias: café da manhã, lanche, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia.
4. Evite comer na frente da televisão (ou de qualquer "telão" como computador, Ipad, Ipod, etc.).
5. Inicie as refeições comendo salada.
6. Evite sucos com açúcar ou refrigerantes.
7. Evite frituras, alimentos industrializados e doces.
8. Não repita refeições.
9. Ingrá agua.
10. Nos fins de semana, siga o mesmo esquema feito durante a semana, ou você porá tudo a perder em dois dias de comilança.

O orlistate, inibidor de lipases gastrintestinais, foi estudado em adolescentes e pode ser indicado.

Substâncias que alteram a secreção de insulina ou a RI têm sido testadas em obesos. A metformina, aprovada para o tratamento do DM2, age estimulando a proteinoquinase

ativada por AMP cíclico (AMPK). Com isso, suprime-se a neoglicogênese hepática, e a produção hepática de glicose e as concentrações séricas de insulina e de glicose são reduzidas.

O octreotídeo (um análogo da somatostatina, inibidor de insulina e de hormônio de crescimento) tem sido investigada no tratamento da obesidade hipotalâmica. Em uma avaliação de 6 meses, o grupo placebo ganhou 9,2 kg e aumentou o IMC em 2,2 pontos, enquanto o grupo tratado com octreotide ganhou 1,6 kg e teve uma redução de IMC de 0,2.

Ao lado desses grupos de medicamentos, existem as substâncias calorigênicas, que incluem os HT (só indicados se houver evidência de hipotireoidismo) e os medicamentos com ação no sistema nervoso simpático (SNS) como a efedrina e a fenilpropanolamina (retiradas do mercado no ano 2000 por aumentar o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico).

Quanto à leptina, que gerou uma extrema expectativa graças a resultados obtidos em ratos deficientes (ratos ob/ob) que emagreciam com o uso do hormônio, seu papel no tratamento da obesidade em seres humanos ainda é incerto. Além disso, sua administração é subcutânea, várias vezes ao dia, o que dificulta o tratamento. Em geral, os obesos apresentam concentrações elevadas de leptina, o que sugere que o problema esteja nos receptores e não na produção deste hormônio (nesse sentido, os seres humanos comportam-se mais como os camundongos db/db do que com os ob/ob). Questiona-se se a administração de doses farmacológicas de leptina poderia superar a insensibilidade de receptores, mas faltam dados a respeito. Modificações da molécula, que tornariam possível o uso por outras vias não injetáveis, estão sendo testadas.

Dessa maneira, resta ao pediatra, ao endocrinologista pediátrico, ao nutrólogo, ao nutricionista e a toda a equipe que lida com o paciente obeso a opção de reeducar a criança e a família para uma alimentação equilibrada, proporcionando os nutrientes necessários para o bom desenvolvimento de um organismo em crescimento, que igualmente evita o ganho exagerado de peso. É, sem dúvida, a opção por um caminho mais difícil, já que, em geral, as famílias procuram remédios mágicos que resolvam o problema em poucos dias ou semanas. No entanto, vemos com muita frequência crianças obesas entrando e saindo de consultórios médicos em busca de uma maneira cômoda para perder peso, sem estar preocupadas com a reeducação alimentar que, sem

dúvida, trará os resultados desejados e conscientizará toda a família para o problema em questão. Tratar a obesidade não é só cuidar da parte estética da criança, mas é possibilitar duração e qualidade de vida muito superiores às alcançadas com a manutenção ou o agravamento do estado obeso.

► Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica (CB) deve ser vista como uma opção de exceção no tratamento da obesidade em crianças e em adolescentes. No entanto, é o modo mais duradouro e efetivo de perda de peso. A Associação Americana de Cirurgia Pediátrica aceita a recomendação para cirurgia em meninas acima de 13 anos de idade e em meninos acima de 15 anos quando IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$ com comorbidades e acima de 50 como um índice isolado. No Brasil, abaixo dos 16 anos de idade, a CB pode ser indicada com a anuência dos pais ou responsáveis, quando o escore-z do IMC for $> +4$ e as cartilagens epifisárias estiverem fechadas. Muitos autores afirmam que, devido à falha na terapia convencional nesses pacientes muito obesos, o benefício da CB deve ser oferecido a adolescentes usando, pelo menos, os mesmos parâmetros utilizados em adultos. Opções menos drásticas comparadas à cirurgia convencional têm sido tentadas, como a gastrectomia vertical (*sleeve gastrectomy*), na qual se diminui o volume gástrico sem mexer no intestino, o balão intragástrico, a banda gástrica ajustável e, recentemente, a *endobarrier*, ou dispositivo endoscópico duodenajejunal, que consiste em um tubo de material muito flexível que é fixado no duodeno e segue pelo intestino por 60 cm, com a finalidade de evitar o contato dos alimentos com os sucos digestivos. Equivale a uma “ressecção funcional” de parte do intestino delgado. É reversível e o tubo pode ser inserido por endoscopia. No entanto, não foi ainda estudado em crianças.

Considerações finais

Tratar a obesidade, especialmente na criança e no adolescente, é um enorme desafio. Entre outras razões, porque não conhecemos completamente essa “síndrome da obesidade” com seus fatores múltiplos, passando por uma predisposição genética e exigindo mudanças às vezes radicais de comportamento, não só da criança e do adolescente, mas de todo o contexto familiar.

Em virtude do aumento pandêmico da obesidade no mundo todo, torna-se imperativo que medidas preventivas sejam efetivamente adotadas, até que possamos dispor de arsenal terapêutico digno do desafio que essa doença nos apresenta. Reconhecer e tratar mais precocemente esse grave distúrbio metabólico pode significar melhora significativa tanto na longevidade como na qualidade de vida. Admitir, juntamente com os familiares, que a obesidade não é apenas um problema estético, mas um grave distúrbio metabólico, é o primeiro passo na conscientização da gravidade do problema.

Cabe aos pediatras, que têm a oportunidade de atender essas crianças, iniciar os passos para combater o excesso de peso e obter o concurso de especialistas que poderão auxiliar na tarefa. Pode ser difícil, mas, seguramente, vale a pena o investimento.

Bibliografia recomendada

- Angrisani L, Favretti F, Furbetta F, Paganelli M, Basso N, Doldi SB *et al.* Obese teenagers treated by Lap-Band system: the Italian experience. *Surgery*. 2005; 138: 877-81.
- Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, Bowen RL, Israel BA, Albu JB *et al.* Human adenovirus-36 is associated with increase body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29(3):281-6.
- Balaban G, Silva GAP. Prevalência de sobrepeso em criança e adolescente de uma escola da rede privada de Recife. *J Pediatr*. 2001; 77:96-100.
- Baldissarroto M, Damiani D, Cominato L, Franco R, Lazaretti A, Camargo P, Marque F, Mattiello R, Cerri G, Santana, JC. Subcutaneous fat: A better marker than viscera fat for insulin resistance in obese adolescents. *e-SPEN Journal* 2013;8(6):e251-5.
- Capella JF, Capella RF. Bariatric surgery in adolescence. Is this the best age to operate? *Obes Surg*. 2003; 13:826-32.
- Costa RF, Cintra I de P, Fisberg M. Prevalence of overweight and obesity in school children of Santos city, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(1):60-7.
- Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009; 38:525-48.
- D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in Pediatrics: old concept revised, new concepts discussed. *Endocrinol Metab Lin N Am*. 2009; 38:549-63.
- Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani D, Dichtchekian V, Menezes Filho HC

- Metabolic syndrome in children and adolescents: doubts about terminology but not about cardiometabolic risks. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011 Nov;55(8):576-82.
- Davenport JR, Watts AJ, Roper VC, Croyle MJ, van Groen T, Wyss JM et al. Disruption of intraflagellar transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease. Curr Biol. 2007; 17(18):1586-94.
- Dolan K, Creighton L, Hopkins G, Fielding G. Laparoscopic gastric banding in morbidly obese adolescents. Obes Surg. 2003; 13:101-4.
- Fisberg M, Cintra IP, Costa RF, Santos LC. Obesidade infanto-juvenil? Epidemiologia diagnóstico, composição corporal e tratamento. In: Setian N, Damiani D, Manna TD, Dichtchekenian V, Cardoso AL. Obesidade na criança e no adolescente: buscando caminhos desde o nascimento. São Paulo: Roca, 2007. pp. 7-28.
- Franco RR, Cominato L, Damiani D. The effect of sibutramine on weight loss in obese adolescents. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(3):243-50.
- Holder JL Jr, Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. Hum Mol Genet. 2000; 9(1):101-8.
- Kim CA, Albano LMJ, Bertola DR. Síndromes associadas à obesidade. In: Setian N, Damiani D, Manna TD, Dichtchekenian V, Cardoso AL. Obesidade na criança e no adolescente: buscando caminhos desde o nascimento. São Paulo: Roca, 2007. p. 193-212.
- Kuba VM, Leone C, Damiani D. Is waist-to-height ratio a useful indicator of cardiovascular risk in 6-10-year-old children? BMC Pediatr. 2013;13:91.
- Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, Christensen RK, Kaste SC, Schreiber RE et al. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(6):2586-92.
- McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. Diabetes. 2002; 51:7-18.
- Monteiro CA, Mondini L, Medeiros SAL, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. Eur J Clin Nutr. 1995; 49:105-13.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. JAMA 2014;311(8):806-14.
- Oliveira CL, Fisberg M. Obesidade na infância e adolescência – uma verdadeira epidemia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003; 47:107-8.
- Rocchini AP. Adolescent obesity and hypertension. Pediatr Clin North Am. 1993; 40:81-93.
- Rodgers BM. Bariatric surgery for adolescents: a view from the American Pediatric Surgical Association. Pediatrics. 2004; 114:255-6.
- Seo S, Guo DF, Bugge, Morgan DA, Rahmouni K, Sheffield VC. Requirement of

Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling. *Hum Mol Genet.* 2009; 18(7):1323-31.

Silva GAP, Balaban G, Motta MEFA. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes de diferentes condições socioeconômicas. *Rev Bras Saúde Matern Infant (Recife).* 2005;5(1):53-9.

Souza Leão SC, Araújo LMB, Moraes LTLP, Assis AM. Prevalência de obesidade em escolares de Salvador, Bahia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47:151-7.

Velhote MC, Damiani D, Santoro S. Bariatric surgery in pediatrics– is it time? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20(7):751-61.

Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75:971-7.

Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:398-404.

WHO. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

Yitzhak A, Mizrahi S, Avinoach E. Laparoscopic gastric banding in adolescents. *Obes Surg.* 2006; 16:1318-22.

Zhou B, Meyers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody *Jet al.* N. role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 2001; 108(8):1167-74.

Síndromes Genéticas Associadas à Obesidade

Chong Ae Kim, Lilian Maria José Albano e Débora Romeo Bertola

Introdução

A obesidade constitui uma doença heterogênea em que os fatores ambientais desempenham um papel considerável; contudo, há fortes evidências de que o peso pode ser geneticamente determinado.

Diferentes estudos que observaram a obesidade em gêmeos monozigotos e dizigotos, em crianças adotadas, compartilhando ou não dos mesmos fatores ambientais, trouxeram fortes evidências de que múltiplos genes contribuem significativamente para a ocorrência da obesidade. Inicialmente muitos foram identificados em ratos obesos e, posteriormente, verificou-se que a obesidade em seres humanos decorria de mutações em alguns desses genes, como o da leptina. A obesidade decorrente de mutações com herança autossômica recessiva era rara; contudo, a dominante situada no receptor da melanocortina 4 era um pouco mais frequente, incidindo em 6% dos indivíduos obesos. O banco de dados Obesity Genemap Database – um catálogo que contém todos os marcadores, genes e mutações associados à obesidade – é regularmente atualizado e, em 2006, continha uma lista de 67 *loci* associados a síndromes mendelianas relevantes à obesidade humana. A obesidade ou os fenótipos associados à obesidade mostraram associação positiva de variações das sequências de DNA em 23 dos 127 genes candidatos.

A obesidade generalizada foi catalogada em pelo menos 154 síndromes, das quais 100 associam-se a retardamento mental, segundo a recente versão 1.0.8 do Winter-Baraitser Dysmorphology Database.

As obesidades sindrômicas podem decorrer de:

- Síndromes monogênicas de herança autossômica dominante, recessiva e ligada ao X
- Alterações cromossômicas numéricas, estruturais (microdeleções)
- Doenças de herança não mendeliana, como, por exemplo, as alterações do *imprintin* genômico, entre outras.

As principais síndromes em que a obesidade assume um aspecto importante e de maior interesse na prática clínica serão discutidas neste capítulo.

Síndrome de Prader-Willi (OMIM 176270)

A síndrome de Prader-Willi (SPW) constitui a causa genética mais comum de obesidade, estimando-se sua incidência entre 10 mil e 29 mil casos.

O quadro clínico é extremamente variável e de acometimento multissistêmico, caracterizado por retardamento mental, hipotonia neonatal grave e dificuldade para se alimentar na lactâncio precoce, que, posteriormente, evolui para hiperfagia e obesidade mórbida. A fácie é típica e os dismorfismos craniofaciais são constituídos por:

- Doliccefalia
- Estreitamento do diâmetro bifrontal
- Fendas palpebrais inclinadas para cima
- Lábio superior fino
- Comissura labial voltada para baixo.

As mãos e os pés são pequenos, sendo comuns o hipogonadismo e a baixa estatura (Figura 27.1). Há atraso evidente nas aquisições motoras, observando-se, na maioria dos afetados, retardamento mental leve (com média do quociente de inteligência [QI] entre 60 e 70) e, em aproximadamente 20% dos casos, um retardamento mental moderado.

São capazes de aprender a ler, a escrever e a fazer cálculos aritméticos simples. Além disso, exibem habilidade especial para montar quebra-cabeças. Acessos de raiva, teimosia, características obsessivo-compulsivas e dificuldade com mudanças de rotina que dificultam o convívio social são comumente observados na infância. Costumam

mentir, praticar furtos, apresentar atitudes agressivas, beliscar a própria pele e arrancar a crosta das feridas.

A hipotonia pode ser observada já na vida intrauterina, pela diminuição dos movimentos fetais e pela posição fetal anômala – condições que, muito frequentemente, levam a um parto assistido. A hipotonia é importante e melhora entre 8 e 11 meses de idade. No período neonatal, as crianças apresentam pouca movimentação, letargia, choro fraco, sucção débil e reflexos diminuídos, e não é raro ser considerada uma doença neuromuscular. Em geral, a causa da hipotonia é exaustivamente investigada, realizando-se com frequência biopsia muscular. Contudo, o resultado apresenta-se normal. O aleitamento materno raramente é possível, utilizando-se frequentemente sondas para alimentação, o que compromete de maneira significativa o ganho ponderal no primeiro ano de vida.

O peso de nascimento, em geral, situa-se na faixa da normalidade. Com a melhora do tônus muscular e normalização da sucção, a dificuldade inicial do ganho ponderal é amenizada, observando-se, a partir de 1 ano de idade, rápido ganho de peso e obesidade centrípeta que decorre de hiperfagia por provável distúrbio hipotalâmico com perda da saciedade.

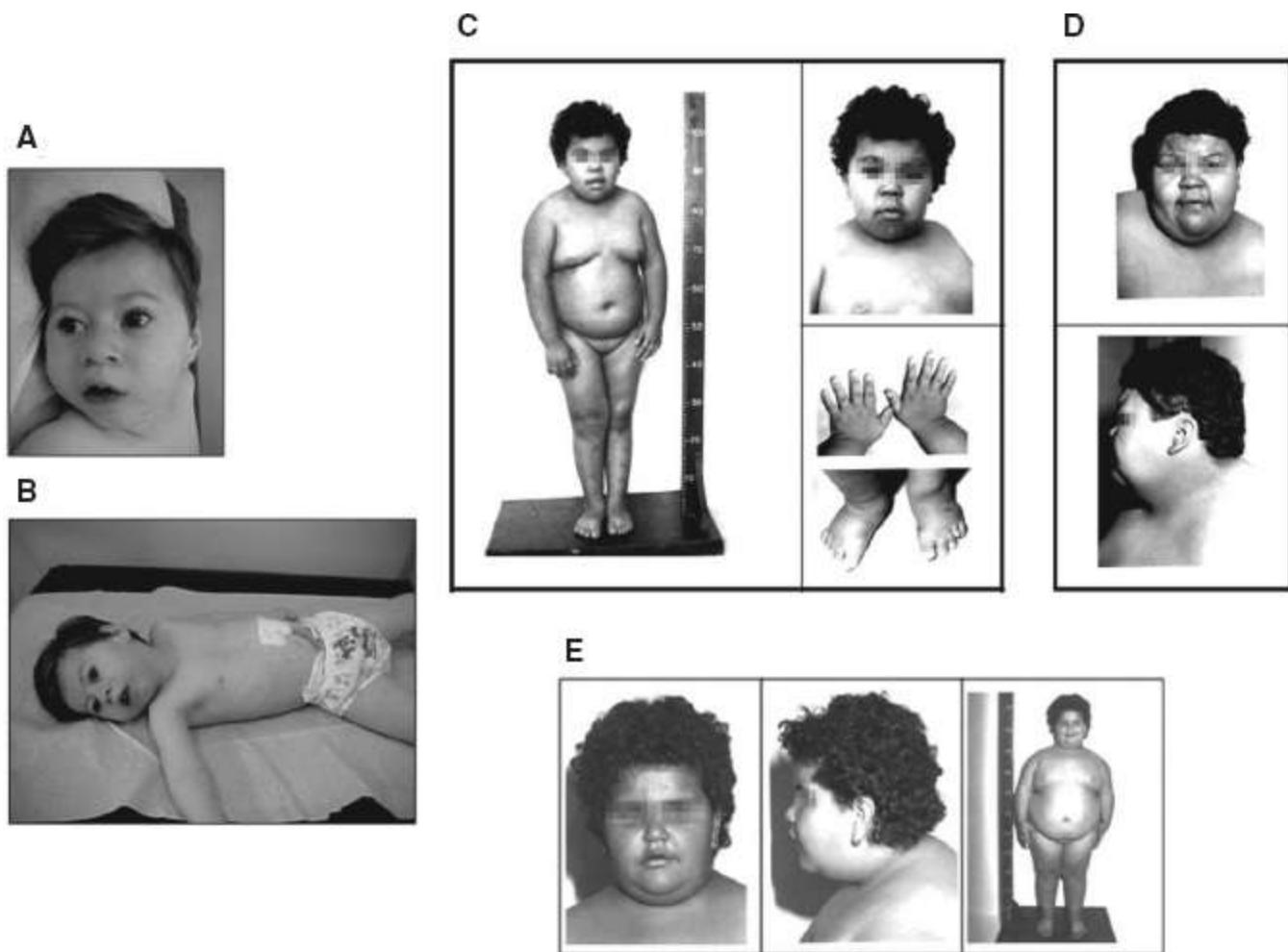


Figura 27.1 Três pacientes com síndrome de Prader-Willi apresentando fácies típica (A) e hipotonia neonatal (B) em um menino de 6 meses, obesidade em uma menina de 7 anos e 5 meses (C) e, posteriormente, aos 15 anos (D); e em outra, menina com 6 anos e 10 meses de idade (E).

O apetite voraz desses pacientes faz com que tenham o hábito de ingerir alimentos em condições não convencionais, tais como congelados, estragados e até mesmo lixo. O alto limiar para vomitar, a hiperfagia, o sedentarismo e o baixo gasto energético são fatores que contribuem para o excesso de peso.

Três mecanismos diferentes são responsáveis pela SPW:

- Deleção (75%)
- Dissomia uniparental (de 20 a 25%)
- Defeito no centro de *imprinting* (de 1 a 2%).

Aproximadamente 75% dos casos apresentam microdeleção na região 15q11.2-q13 de origem paterna, passível de ser detectada apenas por estudos citogenéticos de alta resolução ou pela hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). Cerca de 1% dos afetados podem apresentar outros rearranjos cromossômicos que envolvem o cromossomo 15, o que resulta em deleções na mesma região crítica. Translocações aparentemente balanceadas e que presumivelmente alteram o centro de *imprinting* também podem ser detectadas em menos de 1% dos casos. Na região crítica da SPW, com um intervalo de 500 kb, há vários genes sujeitos ao fenômeno do *imprinting*, entre os quais o mais conhecido é o SNRPN (*small nuclear ribonucleoprotein N*), que codifica um polipeptídio N, com expressão preferencial no cérebro e no coração. Entretanto, o(s) gene(s) responsável(is) pela SPW não foi(foram) ainda identificado(s), sendo provável que ela decorra da deficiência de múltiplos genes, compatível com uma síndrome de genes contíguos.

Holm *et al.* classificaram os critérios diagnósticos em maiores, menores e de suporte (Tabela 27.1), sendo necessário para se estabelecer o diagnóstico clínico um somatório de pontuação de:

- 5 pontos (3 critérios necessariamente maiores), para crianças < 3 anos
- 8 pontos (4 critérios maiores), para crianças > 3 anos.

O diagnóstico é feito em 99% dos afetados pelo teste de metilação do gene SNRPN/SNURF, capaz de demonstrar a deleção (75%), a dissomia uniparental (de 2 a 25%) e defeitos no centro de *imprinting* (de 1 a 2%) na região crítica do cromossomo 15 (15q11.2-q13). O mecanismo exato dessa síndrome, entretanto, requer um estudo de marcadores polimórficos (microssatélites), capaz de identificar os três mecanismos citados. Para detectar as mutações no centro de *imprinting*, é necessário o sequenciamento dessa região. O teste de FISH é capaz de detectar apenas os casos com deleção e, por ter um custo elevado, é preferível realizar, primeiramente, o teste de metilação e, em segundo lugar, o de FISH (hibridização por fluorescência *in situ*). O estudo cromossômico é realizado concomitantemente com o teste de metilação, pois, se o teste for positivo para a SPW, translocações ou deleções podem ser detectadas e, se for negativo, o cariótipo pode elucidar outras causas de retardamento mental (Tabela 27.2).

Como todos esses testes são relativamente dispendiosos e geralmente realizados em centros especializados, é recomendável seguir um guia prático para indicação do teste molecular na fase de investigação, quando ainda não se dispõe do diagnóstico (Tabela 27.3).

A obesidade desses pacientes é de difícil controle, e pode levar a vários distúrbios:

- No sistema cardiovascular: hipertensão arterial (HA), síndrome de Pickwick tromboflebite, edema crônico nos membros inferiores, arteriosclerose precoce
- Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)
- Apneia obstrutiva do sono (AOS).

A prevenção da obesidade constitui um dos maiores desafios dessa síndrome, preconizando-se um controle dietético rigoroso e a prática precoce de exercícios físicos. Infelizmente, nenhum medicamento ou tratamento cirúrgico tem mostrado eficácia a longo prazo. O uso do hormônio de crescimento (GH) tem se mostrado benéfico. Entretanto, como alguns pacientes que o utilizaram morreram por causa desconhecida, recomenda-se pesar seus riscos e benefícios. A octreotida e os agonistas da somatostatina diminuíram as concentrações da ghrelina, mas não alteraram o apetite voraz desses pacientes. O topiramato foi capaz de reduzir o hábito que eles têm de beliscar a pele.

Tabela 27.1 Critérios diagnósticos para a síndrome de Prader-Willi.

Critérios maiores – 1 ponto cada	Critérios menores – 0,5 ponto cada	Critérios de suporte – nenhum ponto
Hipotonía central	Diminuição dos movimentos fetais/letargia infantil	Alto limiar para dor
Dificuldades alimentares	Distúrbios típicos do comportamento	Alto limiar para vômitos
Obesidade rápida (entre 1 e 6 anos)	Distúrbios do sono/apneia do sono	Instabilidade térmica
Face característica	Baixa estatura	Escoliose e/ou cifose
Hipogonadismo	Hipopigmentação	Adrenarca precoce

Retardo mental	Mãos e pés pequenos	Osteoporose
	Mãos estreitas com retificação da borda ulnar	Habilidade especial para quebra-cabeças
	Exotropia, miopia	Estudos neuromusculares normais
	Saliva espessa	
	Problemas na articulação da fala	
	Hábito de beliscar a pele	

Tabela 27.2 Frequência de afetados pela síndrome de Prader-Willi, segundo o método empregado para detecção do mecanismo etiológico envolvido e seus respectivos riscos de recorrências.

Método	Mecanismo	% de indivíduos	Risco de recorrência
Metilação	Anormalidade na metilação	99%	Depende do mecanismo
FISH	Deleção de novo	75%	< 1%
	Translocação e deleção*		Até 25%
Microssatélites	Dissomia uniparental	De 20 a 25%	< 1%
	Dissomia uniparental decorrente de translocação robertsoniana		< 1%
Sequenciamento do centro de <i>imprinting</i>	Mutação no centro de <i>imprinting</i>	< 1%	≤ 50%
	Sem mutação no centro de <i>imprinting</i>		< 1%

*A maioria dos casos decorre de uma deleção *de novo*, mas em uma pequena porcentagem um dos pais pode apresentar uma translocação balanceada, acarretando uma segregação anômala e risco de recorrência maior.

Tabela 27.3 Guia prático para indicação do teste molecular.

< 2 anos	De 2 a 6 anos	De 6 a 12 anos	≥ 13 anos
Hipotonia neonatal com sucção débil	Hipotonia com história de sucção débil na infância	Hipotonia com história de sucção débil	Déficit cognitivo
	Atraso global do desenvolvimento	Atraso global do desenvolvimento	Retardamento mental leve
		Hiperfagia	Hiperfagia
		Obesidade centrípeta	Obesidade centrípeta
			Hipogonadismo hipotalâmico
			Distúrbios típicos de comportamento

Estudos de correlação entre o genótipo e o fenótipo mostraram que os pacientes com dissomia uniparental exibem, menos frequentemente, fácie típica, hipopigmentação da pele e dos cabelos e habilidade para quebra-cabeças e, mais frequentemente, maior QI verbal, doenças psicóticas e distúrbios do sono.

O diagnóstico diferencial é procedido, especialmente, pela síndrome de Bardet-Biedl. Devem ser consideradas também outras possibilidades, como a osteodistrofia de Albright, a síndrome de Cohen e as outras causas de obesidade pós-natal.

Síndrome de Bardet-Biedl (OMIM 209900)

A síndrome de Bardet-Biedl (SBB), conhecida antigamente como síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, na atualidade é considerada distinta da síndrome de Laurence-Moon, a qual apresenta ataxia e paralisia espástica, ausentes na SBB. Já na SBB, há polidactilia e obesidade, ausentes na síndrome de Laurence-Moon. A incidência é estimada entre 1:140.000 e 1:160.000 nascidos vivos.

A SBB deve sempre ser considerada em pacientes com obesidade e dificuldade visual progressiva. As manifestações clínicas incluem obesidade, que, da mesma maneira que na SPW é truncal ou centrípeta; distrofia retiniana; polidactilia pós-axial; disfunção renal; hipogonadismo hipogonadotrófico (nos meninos); malformações geniturinárias complexas (nas meninas); e dificuldade de aprendizado.

A distrofia retiniana é o achado cardinal e ocorre, praticamente, em todos os casos. Entre 4 e 9 anos de idade, em geral, inicia-se cegueira noturna progressiva, evidente a partir dos 7 a 8 anos de idade. Primeiramente, ocorre perda da visão central; posteriormente, a visão periférica é perdida. Por essa razão, enquanto a visão periférica ainda está preservada, é comum o relato de que a criança choca-se com objetos colocados exatamente em sua frente e inclina a cabeça para um dos lados olhando com o canto dos olhos para pegar objetos dispostos no chão. A cegueira ocorre, em média, aos 15,5 anos de idade.

O peso de nascimento geralmente é normal. No primeiro ano de vida, observa-se ganho de peso significativo. Aproximadamente 38% dos lactentes mostram um percentil acima de 90 na curva de crescimento. O tecido adiposo exibe distribuição difusa na infância, principalmente nas regiões do tronco e proximal dos membros na vida adulta.

Acredita-se que a hipófise e o hipotálamo estejam implicados na etiologia da obesidade, entretanto, ela ainda permanece desconhecida. Ao que tudo indica, não há anormalidades no metabolismo basal. A polidactilia pós-axial ocorre em 58 a 98% dos casos e, em geral, de modo assimétrico. Pode ser unilateral e ocorrer quase exclusivamente no lado ulnar, incidindo nas mãos e/ou nos pés.

Os meninos apresentam hipogonadismo hipogonadotrófico de causa desconhecida, com pênis pequeno e/ou volume reduzido de testículos, criotorquidia e hipospadia (Figura 27.2). Atribui-se a essas anomalias uma falência gonadal primária e/ou do eixo hipotálamo-hipofisário. Na biopsia testicular, observam-se fibrose e degeneração dos túbulos seminíferos.

Nas meninas pode haver atresia uterina e vaginal parcial ou completa, septo vaginal transverso, duplicação uterina, ausência de orifício vaginal ou uretral, hipoplasia ovariana e das trompas e ausência de broto mamário. A puberdade pode ser tardia, e ocorrer amenorreia. As características sexuais secundárias são normalmente desenvolvidas em ambos os性os.



Figura 27.2 Síndrome de Bardet-Biedl em menino com 9 anos e 3 meses, que apresenta obesidade, distrofia retiniana, polidactilia e hipogenitalismo.

O palato pode ser ogival e as raízes curtas com anomalias dentárias, como oligodontia, microdontia e hipodontia, especialmente nos pré-molares.

Inúmeras anomalias ecocardiográficas já foram descritas (50%), e as estenoses valvares e os defeitos septais atriais/ventriculares são os mais frequentemente relatados.

O envolvimento hepático pode ser congênito; contudo, só é detectado na infância ou na adolescência, sendo constituído por:

- Fibrose perilobular ou periportal com ductos biliares pequenos
- Proliferação dos ductos com dilatação cística
- Cirrose biliar
- Hipertensão portal
- Dilatações císticas congênitas, tanto do trato biliar intra-hepático como do extra-hepático.

Várias alterações renais tanto estruturais como funcionais são observadas, e é

considerada como patognomônica da SBB a combinação de deformidade calicial, divertículos tubulares císticos e rins com lobulação fetal. A poliúria e a polidipsia resultantes de diabetes insípido nefrogênico podem ocorrer mesmo sem anormalidades estruturais.

Os portadores dessa síndrome apresentam distúrbios do aprendizado e do comportamento; ataxia e incoordenação motora são relativamente comuns. Alguns pacientes podem apresentar hipertonia moderada, em especial, dos membros inferiores.

Até o presente estudo, já foram identificados 14 *loci* situados em cromossomos diferentes relacionados com a síndrome de Bardet-Biedl: BBS1 em 11q13; BBS2 em 16q21; ARL6/BBS3 em 3p12-q13; BBS4 em 15q22.3; BBS5 em 2q31; MKKS/BBS em 20p12; BBS7 em 4q27; TTC8/BBS8 em 14q32.1 e B1/BBS9 em 7p14; BBS10 em 12q13; TRIM32/BBS11 em 9q31q34.1; BBS12 em 4q27; MKS1/BBS13 em 17q2; CEP290/BBS14 em 12q21.3 (OMIM).

O gene CCDC28B, assim como mutações nos genes MKS1 e MKS3, modifica expressão fenotípica da SBB em pacientes que apresentam mutações em outros genes. Carmi *et al.* observaram que a polidactilia pós-axial, quando ocorre nos quatro membros, está mais associada a mutações no *locus* do cromossomo 3, enquanto a das mãos, mais frequentemente a mutações do cromossomo 15, está mais ligada a um início precoce da obesidade mórbida.

O *locus* do gene BBS1 é o local de maior frequência de mutações, observando-se em cerca de 18 a 32% dos indivíduos afetados pela mutação M390R. Em uma parcela significativa dos casos (aproximadamente 10%), encontra-se a mutação p.C91 LfsX4 no gene BBS10. As demais mutações ainda não estão disponíveis e os testes só estão sendo realizados para pesquisa.

Cerca de 20 a 30% dos indivíduos com SBB não têm mutações identificáveis em qualquer dos genes BBS já conhecidos, o que significa que possivelmente outros ainda não identificados devem estar envolvidos. As frequências de mutações já relatadas são as seguintes: BBS1 (cerca de 23,2%); BBS2 (cerca de 8,1%); ARL6/BBS3 (cerca de 0,4%); BBS5 (cerca de 0,4%); MKKS/BBS6 (cerca de 5,8%); BBS7 (cerca de 1,5%); TTC8/BBS8 (cerca de 1,2%); BBS10 (cerca de 20%); TRIM32 (< 0,4%); BBS1 (cerca de 5%).

O estudo molecular é complexo, tanto pelo grande número de genes envolvidos

quanto pelo fato de mais da metade dos afetados não exibir mutações em qualquer dos genes já identificados. Além disso, os genes em questão não são específicos para a SBB.

Assim, mutações no *locus* do gene BBS6 podem estar associadas à síndrome McKusick-Kaufman, que apresenta quadro clínico semelhante ao da SBB, sugerindo que a síndrome de McKusick-Kaufman possa fazer parte do espectro da SBB. A síndrome de Meckel-Gruber, caracterizada por uma triade composta de encefalocele occipital, rins policísticos e polidactilia pós-axial, também apresenta alterações gênicas nos genes BBS2, BBS4 e BBS6.

O padrão de herança inicialmente descrito foi o autossômico recessivo com variabilidade tanto interfamiliar como intrafamiliar; contudo, em algumas famílias, observou-se a necessidade da presença de três alelos com mutação para a manifestação do fenótipo da síndrome (e não apenas dois, como preconizado para heranças autossômicas recessivas), sugerindo modelo de herança conhecido como trialélico – com frequência estimada em menos de 10% dos casos de SBB.

Para se estabelecer o diagnóstico da SBB são necessárias quatro alterações primárias ou três primárias e mais duas secundárias (Tabela 27.4).

Tabela 27.4 Classificação das alterações da síndrome de Bardet-Biedl, segundo Beals.

Alterações primárias	Alterações secundárias
Distrofia retiniana	Atraso da fala
Obesidade	Estrabismo, catarata, astigmatismo
Polidactilia pós-axial	Braquidactilia/sindactilia
Hipogenitalismo	Atraso do desenvolvimento
Anomalias renais	Poliúria, polidipsia
Dificuldade do aprendizado	Ataxia, incoordenação motora
	Espasticidade nos membros inferiores
	Diabetes <i>mellitus</i>
	Anomalias dentárias, hipodontia, palato ogival

Anomalias cardíacas

Fibrose hepática

A obesidade pode constituir o achado mais importante em alguns indivíduos, e todas as complicações que dela decorrem são observadas. Contudo, as repercussões preponderantes se devem às anomalias renais e não propriamente à obesidade.

Dessa maneira, a maior causa de morbiletalidade é a insuficiência renal. Aproximadamente cerca de 15 a 55% dos casos evoluem para falência renal crônica progressiva que requer diálise peritoneal. A HA ocorre em 50 a 66% dos afetados, manifestando-se em geral na quarta década de vida. A insuficiência renal terminal constitui a maior causa de óbito da doença, que ocorre, em média, aos 43 anos de idade.

O retardamento mental grave é incomum, ocorre em apenas 9% dos casos, observando-se, mais frequentemente (62%), uma dificuldade do aprendizado de leve a moderada com necessidade de escola especializada em, aproximadamente, metade dos casos. A fala é ininteligível até os 4 anos de idade. Labilidade emocional, hiperatividade, sintomas obsessivo-compulsivos e teimosia são alguns dos distúrbios do comportamento também observados.

A intolerância à glicose pode ocorrer antes da instalação do diabetes *mellitus* não dependente de insulina (tipo 2), que incide, em geral, em 45% dos afetados, nos adolescentes e adultos. Ocasionalmente, a insulina é requerida para o controle da hiperglicemia aguda, podendo o diabetes estar relacionado com o grau de obesidade.

O diagnóstico diferencial deve ser realizado, especialmente, com a síndrome de McKusick-Kaufman e outras doenças que cursam com dificuldades visuais e/ou polidactilia.

Síndrome de Cohen (OMIM 216550)

A síndrome de Cohen, descrita principalmente na população finlandesa, é rara e de incidência desconhecida. A herança é autossômica recessiva e o gene (COH1) foi mapeado no cromossomo 8q22-q23.

Caracteriza-se por obesidade, hipotonia, retardamento mental, dentes incisivos

centrais proeminentes, além de mãos e pés estreitos. Microcefalia, neutropenia e anormalidades oftalmológicas, como miopia elevada e distrofia retiniana progressiva, foram incluídas a partir de estudos finlandeses. A obesidade centrípeta torna-se evidente entre 5 e 12 anos de idade e raramente é acentuada, verificando-se, posteriormente, constituir um achado não tão frequente como inicialmente descrito. A hipotonia é geralmente detectada na lactânci (92%) e pode ocorrer ao nascimento e persistir até a adolescência. A boca tende a ficar aberta, com exposição da gengiva superior e os dentes proeminentes.

A distrofia retiniana é progressiva e de início precoce e a anormalidade é mais característica. Estrabismo ou algum erro de refração é observado em 82% dos pacientes, geralmente em uma idade precoce (abaixo dos 5 anos de idade), progredindo para miopia alta na segunda década de vida em 70% dos casos.

Síndrome de Alström (OMIM 203800)

A síndrome de Alström, cujo gene (ALMS1) localiza-se no cromossomo 2p13, é rara e apresenta padrão de herança autossômico recessivo.

Caracteriza-se por obesidade, degeneração retiniana, diabetes *mellitus* e surdez neurosensorial, quadro de certa maneira superponível ao da SBB. Contudo, os pacientes não apresentam polidactilia e raramente mostram retardamento mental e hipogonadismo.

Nem sempre é reconhecida na faixa pediátrica e pode ser apenas uma suspeita por ocasião do desenvolvimento do DM2 na segunda ou terceira década de vida. Por outro lado, a distrofia retiniana de cones e bastonetes tem início precoce, manifestando-se ao nascimento ou na lactânci como um déficit visual progressivo, nistagmo e fotofobia.

O peso de nascimento geralmente é normal, e ocorre um ganho excessivo desde o primeiro ano de vida, tendendo a ficar no limite superior da normalidade na adolescência. Na infância, a obesidade é centrípeta.

O déficit auditivo neurosensorial é progressivo e, durante o primeiro ano de vida, já pode ser detectada uma perda auditiva nas frequências mais altas. Na primeira década de vida, em 70% dos casos desenvolve-se surdez.

A miocardiopatia dilatada que ocorre na infância também constitui outro sinal de

alerta para o pediatra e, mais tarde, os pacientes podem desenvolver nefropatia crônica progressiva e insuficiência renal, sendo essa a principal causa de morte. A miocardiopatia dilatada de início precoce (entre 3 semanas e 4 meses de vida) e de início na adolescência ocorre em mais de 60% dos casos e pode evoluir para insuficiência cardíaca. Nos casos de início precoce, 80% sobrevivem e apresentam boa recuperação e 10% apresentam recorrência com progressão do quadro. Aproximadamente 50% dos afetados apresentam atraso motor e dificuldade da fala e 30%, problemas de aprendizado.

Osteodistrofia hereditária de Albright (OMIM 103580)

A osteodistrofia hereditária de Albright (OHA) é uma doença gênica de herança autossômica dominante, cujo gene (GNAS1) foi mapeado no cromossomo 20q13.2.

Os indivíduos afetados costumam apresentar baixa estatura, obesidade, fácie arredondada, calcificações ectópicas no tecido celular subcutâneo e no cérebro (especialmente no plexo coroide), braquidactilia e outras anomalias esqueléticas.

O retardamento mental em geral é leve e a braquidactilia acomete especialmente o quarto e o quinto metacarpos. A braquidactilia da OHA não deve ser confundida com a braquidactilia tipo E, que também exibe herança autossômica dominante, baixa estatura e face arredondada, mas não pseudo-hipoparatireoidismo (PHP), retardamento mental, catarata ou calcificações ectópicas da OHA.

O PHP é um termo utilizado para o grupo heterogêneo de doenças que apresentam resistência ao paratormônio (PTH). É subdividido nos tipos 1a, 1b, 1c e 2, de acordo com o fenótipo e a patogênese.

O PHP tipo 1a caracteriza-se por hipocalcemia, hiperfosfatemia e PTH com níveis séricos elevados e decorre de deficiência de aproximadamente 50% da atividade da subunidade α da proteína Gs, a qual está acoplada ao receptor do paratormônio (PTH/PTHRP), com consequente redução da capacidade de ativação da adenilciclase.

Clinicamente o PHP tipos 1a e 1c são idênticos e podem incluir os achados da OHA, deficiência de PTH e resistência hormonal múltipla. O PHP1a se distingue do 1 (ou tipo 2) pela presença de inativação das mutações GNAS e/ou atividade reduzida da Gs- α – o maior subproduto proteico do *locus* GNAS.

Pacientes com PHP1b também apresentam resistência hormonal, a maioria limitada aos tecidos-alvo do PTH, mas não exibem qualquer dos achados da OHA ou redução da atividade da Gs-α.

Na OHA há um pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo (PPHP), em que os níveis de PTH são normais.

A maioria dos casos de OHA resulta de mutações heterozigotas inativadoras do gene GNAS, responsável pela regulação do *imprinting* genômico. Assim, o modo de herança da OHA é autossômico dominante, porém a resistência hormonal (que, além do PTH, pode incluir o TSH e as gonadotrofinas) depende da origem parental do alelo que sofreu mutação: a doença se expressa de forma completa em indivíduos com o alelo GNAS1 materno que sofreu mutação e incompletamente naqueles com mutações no alelo paterno, em que não se observa resistência hormonal.

Outras doenças, como a síndrome de McCune-Albright, a heteroplasia óssea progressiva, a displasia fibrosa poliostótica e alguns tumores hipofisários, são decorrentes de mutações nesse mesmo gene (GNAS1). Diversas mutações já foram identificadas, mas apenas a deleção do exón 7 é recorrente.

A síndrome de McCune-Albright, cujos sinais cardinais são displasia fibrosa poliostótica, manchas cor de café com leite e puberdade precoce, também exibe herança autossômica dominante e faz parte do diagnóstico diferencial da OHA.

Síndrome de Börjeson-Forssman-Lehmann (OMIM 301900)

A síndrome de Börjeson-Forssman-Lehmann, cuja origem foi identificada no gene PHF6, apresenta grande variabilidade interfamiliar e intrafamiliar e herança ligada ao cromossomo X. O retardamento mental é um achado cardinal dessa síndrome. Suas principais características são dismorfismos faciais com fissuras palpebrais estreitas e orelhas grandes, especialmente com lóbulos longos e flácidos, obesidade truncal (76%), ginecomastia (97%), hipogonadismo (86%), anomalias de dígitos características (96%), como dedos curtos, achatados e hiperflexíveis, artelhos curtos e separados, háluces largos e curtos e/ou em martelo. O peso de nascimento em geral é normal, observando-se, no período neonatal e na lactância, hipotonía, deficiência do

crescimento e retardo do desenvolvimento. O retardamento mental situa-se entre leve e moderado, há um retardo de fala e do desenvolvimento das habilidades motoras, e na adolescência os portadores exibem dificuldade do aprendizado generalizada, que os torna dependentes de terceiros.

Outras síndromes com obesidade

Na síndrome de Biemond tipo 2 (OMIM) observam-se retardamento mental, coloboma obesidade, polidactilia, hipogonadismo, hidrocefalia e disostose facial. Alguns desses achados sobrepõem-se aos da SBB, e essas duas síndromes podem ser confundidas. Como em vários casos da SBB, relatou-se coloboma, além da distrofia retiniana (alteração não observada na síndrome de Biemond tipo 2), e, no relato original da síndrome de Biemond, a obesidade não foi observada, de modo que a seguinte divisão foi proposta:

- Síndrome de Biemond tipo 2 com presença de coloboma incidental
- Síndrome de Biemond tipo 2 estrito senso com herança autossômica recessiva apresentando hipogenitalismo, baixa estatura, coloboma e polidactilia pré-axial sem obesidade
- Microftalmia colobomatosa “nova” associada ocasionalmente a obesidade, hipogonadismo e retardamento mental, e com teste citogenético positivo para Rubinstein-Taybi (fato observado em pelo menos um caso)
- Síndrome letal não classificada, de início precoce semelhante à síndrome de Buntinx Majewiski
- Síndrome colobomatosa “nova” associada a anomalias dos dedos e lesões labiopalatais denominada *coloboma-zygodactyly-clefting syndrome*.

Algumas síndromes monogênicas relativamente frequentes na prática clínica também podem ocorrer com obesidade, como a síndrome de Kabuki (Figura 27.3), de Rubinstein-Taybi (Figura 27.4) e de Simpson-Golabi-Behmel, entre outras.

Embora as aberrações cromossômicas ocorram em geral com deficiência do crescimento, algumas, entretanto, podem apresentar obesidade. A mais conhecida delas é a síndrome de Down (Figura 27.5).

Outras aberrações cromossômicas podem apresentar obesidade:

- Deleções 1p36; 2q37; 6q16.2; 9q34; 16p11.2
- Duplicação 3p25.3p26.2
- Dissomia uniparental do cromossomo 14
- Deleção/*imprinting* da região 11 p13 associada a tumor de Wilms, aniridia, genitáli ambígua e retardamento mental
- Variação do número de cópias (*copy number variation* – CNV) detectada por *microarray* mostrou associação à obesidade, ao menos em três estudos, em que foram observadas deleção 7q22.1-22.3, duplicação Xq28 e trissomia parcial 19q.

Pacientes com deleção 1p36 apresentam dificuldade para se alimentar na lactânci a e exibem dismorfismos craniofaciais como microcefalia e/ou braquicefalia, olhos profundamente situados, ponte nasal deprimida, queixo pontiagudo e orelhas assimétricas com hélices espessas. Além da hiperfagia e obesidade, outros achados observados são:

- Hipotonia
- Retardo de crescimento
- Epilepsia
- Surdez
- Lesões labiopalatais
- Hipermetropia
- Defeitos cardíacos estruturais
- Miocardiopatia dilatada.

A deleção de aproximadamente 3 Mb na região 2q37, que compreende os genes receptor 35 da proteína G (GPR35),*gly-pican* 1 (GPC1) e *serine-threonine protein kinase* 25 (STK25), é responsável por um quadro similar ao da OHA, em que a obesidade é ocasionalmente observada. Os afetados apresentam retardamento mental leve com face arredondada, olhos fundos, nariz com a ponta bulbosa, vermelhões labiais espessos e cabelos esparsos. Podem ocorrer convulsões.

Considerações finais

A SPW constitui a causa genética mais comum de obesidade, devendo sempre ser

lembra nos casos de hipotonia neonatal de causa central. A complexidade dos mecanismos etiológicos envolvidos – deleções (75%), dissomia uniparental (20 a 25%) e defeitos no centro de *imprinting* (1 a 2%) – requer o reconhecimento de suas principais características e de seus critérios, a fim de que a solicitação dos testes citogenéticos e moleculares adequados (teste de metilação, cariotípico com bandas, FISH e/ou sequenciamento da região do centro de *imprinting*) seja o mais racional possível.

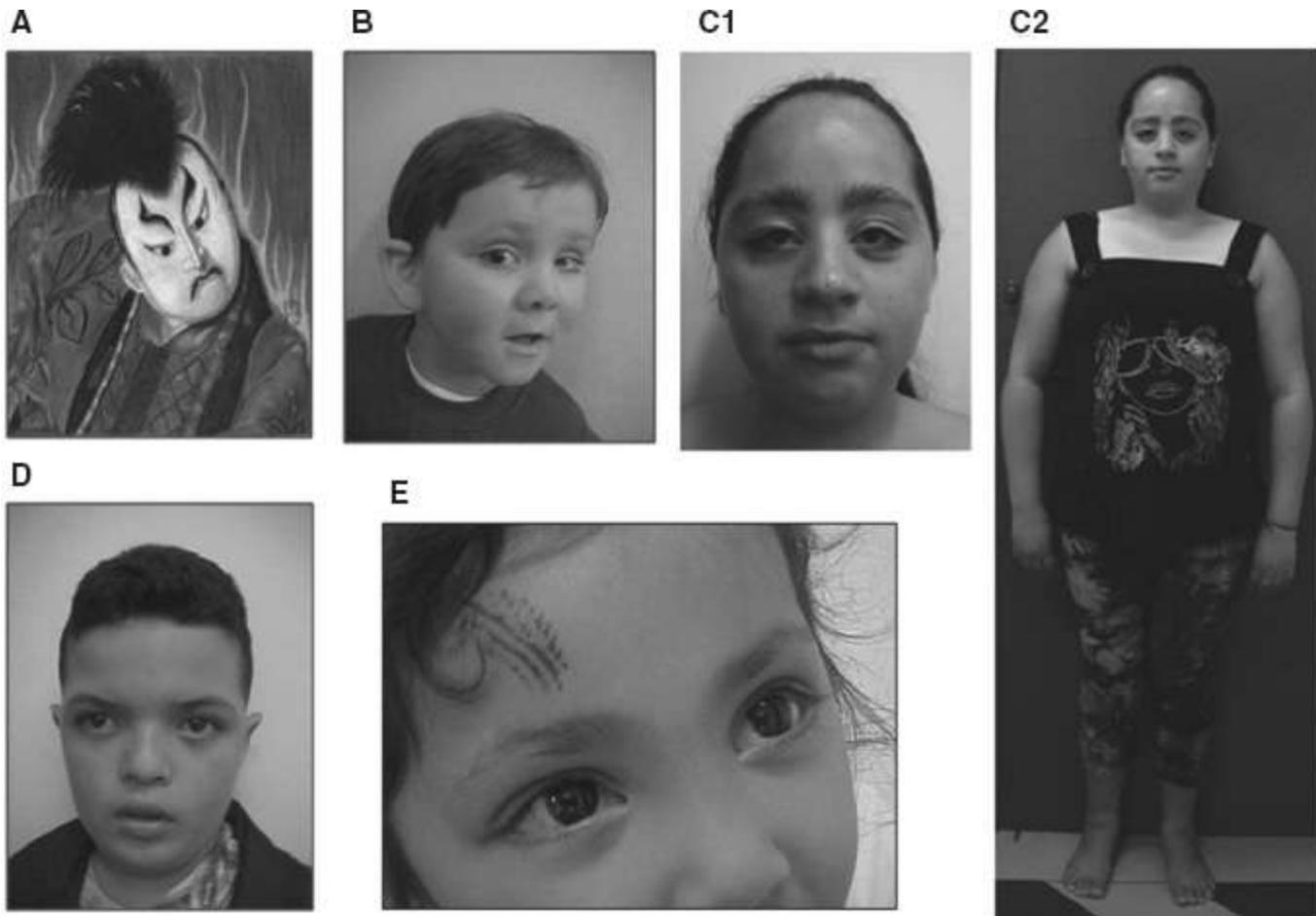


Figura 27.3 Representação gráfica da máscara atribuída à síndrome de Kabuki comparada aos dismorfismos craniofaciais apresentados por quatro diferentes pacientes com a doença.

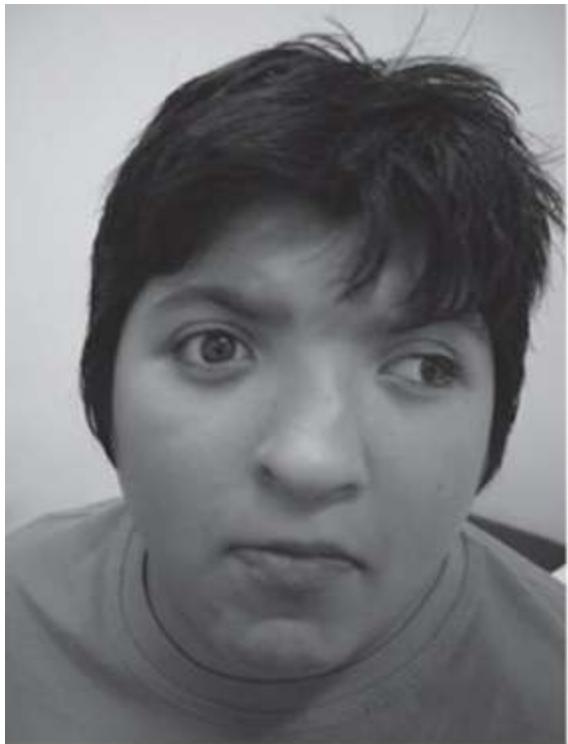


Figura 27.4 Paciente obesa com retardamento mental, estrabismo, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, hipoplasia malar, nariz proeminente com prolongamento do septo nasal evidenciando a columela curta e polegares e háluces alargados – achados típicos da síndrome de Rubinstein-Taybi.



Figura 27.5 Dismorfismos craniofaciais típicos da síndrome de Down em diferentes pacientes.

Diante de pacientes com obesidade e dificuldade visual progressiva, a SBB deve ser considerada. São importantes para o diagnóstico e o manejo adequados: o reconhecimento das principais características, dos critérios diagnósticos e dos modelos de herança, além de orientar o estudo molecular, uma vez que todos esses testes são relativamente dispendiosos.

Embora síndromes como SPW, SBB, OHA, Alström e Cohen sejam mais frequentemente aventadas em casos de obesidade sindrômica, outras causas devem ser consideradas.

Convém ressaltar que, ainda que o cariótipo clássico com bandas seja normal, o estudo da obesidade sindrômica requer a investigação da possibilidade de se ter alguma microdeleção detectável apenas por citogenética molecular. Dessa maneira, o

estudo da obesidade sindrômica requer a investigação de múltiplas possibilidades e a aplicação de uma grande variedade de testes genéticos específicos, alguns dos quais já disponíveis em nosso meio.

Bibliografia recomendada

- Adegbite NS, Xu M, Kaplan FS Kaplan, Shore EM, Pignolo RJ. Diagnostic and mutational spectrum of progressive osseous heteroplasia (POH) and other forms of GNAS-based heterotopic ossification. Am J Med Genet A. 2008; 146A:1788-96.
- Beals PL, Elcioglu N, Woolf A S, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of population survey. J Med Genet. 1999; 36:437-46.
- Beals PL, Farooqi IS, O'Rahilly. Genetics of obesity syndromes. New York. Oxford University Press 2009. 288 p.
- Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, Saeed I, Hamilton-Shield J, Clayton-Smith J, O'Rahilly S, Hurles M E, Farooqi I S. Large rearrangements and chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. Nature. 2010; 463:666-70.
- Carmi R, Rokhlin T, Kwitek-Black AE, Elbedour K, Nishimura D, Stone EM, Sheffield VC. Use of a DNA pooling strategy to identify a human obesity syndrome locus on chromosome 15. Hum Mol Genet. 1995; 4:9-13.
- Cassidy SB, McCandless SE. Prader-Willi syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. 2ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2005 Capítulo 36. p. 429-48.
- Chandler KE, Biswas S, Lloyd IC, Parry N, Clayton-Smith J, Black GC. The ophthalmic findings in Cohen syndrome. Br J Ophthalmol. 2002; 86:1395-8.
- Chandler KE, Kidd A, Al-Gazali L, Kolehmainen J, Lehesjoki AE, Black GC, Clayton-Smith J. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. J Med Genet. 2003; 40:233-41.
- Cohen Jr MM, Hall BD, Smith DW, Smith DW, Graham CB, Lampert KJ. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular and limb anomalies. J Pediatr. 1973; 83:280-4.
- De Sanctis L, Romagnolo D, Olivero M, Buzzi F, Maghnie M, Scirè Get al. Molecular analysis of the GNAS1 gene for the correct diagnosis of Albright hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidism. Pediatr Res. 2003; 53:749-55.
- Dollfus H, Verloes A, Bonneau D, Cossée M, Perrin-Schmitt F, Brandt C, Flament J, Mandel JL. Update on Bardet-Biedl syndrome. J Fr Ophtalmol. 2005; 28:106-12.

- Elbedour K, Zucker N, Zalzstein E, Barki Y, Carmi R. Cardiac abnormalities in the Bardet-Biedl syndrome: echocardiographic studies of 22 patients. *Am Med J Genet* 1994; 52:164-9.
- Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the eye. In: Syndromes of the head and neck. 4th ed. New York: Oxford University, 2001. p. 1181-213.
- Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson *et al.* The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *New Eng J Med.* 1989; 321:1002-9.
- Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics.* 2001; 108:E92.
- Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2:7 (Disponível em: <http://www.ORJD.com/content/2/1/7>; acesso liberado.)
- Haqq AM, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, Weigle DS, Frayo RS, LaFranchi S, Cummings DE, Purnell JQ. Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3573-6.
- Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, Hanley NA, Piper K, Brickwood S *et al.* Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alström syndrome. *Nat Genet.* 2002; 31:79-82.
- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG *et al.* Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics.* 1993; 91:398-402.
- Katsanis N, Lupski JR, Deales PL. Exploring the molecular basis of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet.* 2001; 10:2293-9.
- Kivistie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet.* 2001; 102:125-35.
- Kolehmainen J, Black GCM, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Träskelin A *et al.* Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet.* 2003; 72:1359-69.
- Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE, Chandler K, Kivistie-Kallio S, Claytor Smith J *et al.* Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet.* 2005; 75:122-7.
- Levine MA, Downs Jr RW, Singer M, Marx SJ, Aurbach GD, Spiegel AM. Deficiency of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism. *Biochem Biophys Res Commun.* 1980; 94:1319-24.
- Marguet C, Mallet E, Basuyau JP, Martin D, Leroy M, Brunelle P. Clinical an

biological heterogeneity in pseudohypoparathyroidism syndrome. Horm Res. 1997; 48:120-30.

Marshall JD, Ludman MD, Shea SE, Salisbury SR, Willi SM, LaRoche RG et al. Genealogy, natural history, and phenotype of Alström syndrome in a large Acadian kindred and three additional families. Am J Med Genet. 1997; 73:150-61.

Michaud JL, Héon E, Guibert F, Weill J, Puech B, Benson Let al. Natural history of Alström syndrome in early childhood: onset with dilated cardiomyopathy. J Pediatr. 1996; 128:225-9.

Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility and growth in Prader-Willi syndrome. J Pediatr. 2000; 137:42-9.

Norio R, Raitta C, Lindahl E. Further delineation of the Cohen syndrome: report of chorioretinal dystrophy, leukopenia and consanguinity. Clin Genet. 1984; 25:1-14.

O'Dea D, Parfrey PS, Harnett JD, Hefferton D, Cramer BC, Gree J. The importance of renal impairment in the natural history of Bardet-Biedl syndrome. Am J Kidney Dis. 1996; 26:776-83.

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM) Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 1996 World Wide Web URL. [Última atualização 18/6/2009.] Bardet-Biedl syndrome Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=209900>. Acesso em: 03/07/2009.

Patten JL, Johns DR, Valle D, Eil C, Gruppuso PA, Steele G, Smallwood PM, Levi MA. Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. New Engl J Med. 1990; 322:1412-9.

Ross AJ, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. In: GeneReviews at GeneTests. Medical Genetics Information Resource (banco de dados on-line). Atualização semanal [última atualização 06/03/2007]. Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2006. Disponível em: <http://www.genetests.org>. Acesso em: 21/01/2009.

Sanctis L, Vai S, Andreo MR, Romagnolo D, Silvestro L, de Sanctis C. Brachydactyly in 14 genetically characterized pseudohypoparathyroidism type 1a patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:1650-5.

Shapira NA, Lessig MC, Lewis MH, Goodman WK, Driscoll DJ. Effects of topiramate in adults with Prader-Willi syndrome. Am J Ment Retard. 2004; 109: 301-9.

Slavotinek AM. Bardet-Biedl syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. 2nd ed. New Jersey: Wiley-Liss, 2005. p. 87-100.

Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatei MA, Goldstone AF

Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:4162-5.

Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koifmann C. Impact of molecular mechanisms including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet.* 2005; 67:47-52.

Walters RJ, Jacquemont S, Valsesia A *et al.* A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature.* 2010; 463:671-7.

Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, Xie T, Chen M. Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. *Endocrinology.* 2004; 145:5459-64.

Weinstein LS, Yu S. The role of genomic imprinting of Gsa in the pathogenesis of Albright hereditary osteodystrophy. *Trends Endocrinol Metab.* 1999; 10:81-5.

Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. (Letter) *J Med Genet.* 2001; 38:792-8.

Síndromes Genéticas Causadoras de Resistência à Insulina

Regina S. Moisés

Introdução

Resistência à insulina (RI) caracteriza-se por diminuição dos efeitos biológicos da insulina nos diferentes tecidos e, como consequência, concentrações suprafisiológicas de insulina são necessárias para manter a homeostase glicídica. Está presente em situações fisiológicas, como puberdade, gravidez e envelhecimento, e em situações patológicas comuns, como síndrome metabólica (SM), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e obesidade. A RI grave pode ocorrer em síndromes monogênicas raras e, apesar de ser uma condição metabólica comum, sua fisiopatologia ainda permanece pouco conhecida. Assim, as formas monogênicas de RI, apesar de raras, representam modelos fisiopatológicos interessantes, e seu estudo tem implicações no entendimento das formas mais comuns de RI.

As formas monogênicas de RI podem ser classificadas em dois grupos: as síndromes lipodistróficas e as síndromes decorrentes de mutações no receptor de insulina, que apresentam várias características clínicas em comum, sendo a *acanthosis nigricans* e a intolerância à glicose as mais frequentes. Hiperandrogenismo ovariano, hiperlipidemia, cardiomegalia e acromegaloidismo também podem ser observados com frequência variável.

Síndromes lipodistróficas

As lipodistrofias compõem um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por perda de gordura corporal em algumas regiões e acúmulo em regiões não distróficas. A

perda de tecido adiposo é associada a alterações metabólicas, sendo hipertrigliceridemia, RI e hiperglicemias achados quase universais nos pacientes com lipodistrofia. O grau de perda de tecido adiposo correlaciona-se à gravidade das alterações metabólicas. As lipodistrofias podem ser clinicamente classificadas de acordo com o padrão da perda de gordura em formas generalizadas ou parciais e de acordo com sua origem em formas adquiridas ou genéticas (familiares). Apresentamos na Tabela 28.1 a classificação das síndromes de RI e lipodistrofia. Abordaremos neste capítulo apenas as formas familiares.

► Lipodistrofia generalizada congênita ou síndrome de Berardinelli-Seip (OMIM 269700)

Condição de herança autossômica recessiva, caracteriza-se por ausência quase completa de tecido adiposo, reconhecida ao nascimento ou na infância, RI importante, hipertrigliceridemia, esteatose hepática e diabetes *mellitus* (DM). Durante a infância, os pacientes afetados apresentam apetite excessivo, crescimento acelerado e avanço da idade óssea. A estatura final geralmente é normal ou levemente aumentada; entretanto, características de acromegalia ou gigantismo foram observadas em alguns pacientes. Hepatomegalia ocorre em idade precoce devido à esteatose hepática, que pode evoluir para cirrose. Hiperinsulinemia de jejum e pós-prandial é observada em todos os afetados e o diabetes desenvolve-se em geral durante a puberdade, quando são necessárias altas doses de insulina para o controle metabólico. Hipertrigliceridemia importante pode ser observada desde a infância, e como resultado esses pacientes frequentemente desenvolvem xantomas eruptivos e pancreatite aguda.

Duas alterações moleculares foram identificadas como causas mais frequentes da síndrome de Berardinelli-Seip: mutações no gene AGPAT2 (1 acilglicerol fosfato aciltransferase 2) no cromossomo 9 e mutações no gene BSCL2 (seipina) no cromossomo 11. A AGPAT2 catalisa uma reação de acilação durante a síntese de triglicerídios (TG) e fosfolipídios, e os pacientes afetados apresentam ausência de tecido adiposo metabolicamente ativo (subcutâneo, intra-abdominal e intratorácico) e preservação do tecido adiposo mecânico (articular, regiões plantar, palmar e perineal). Várias mutações em homozigose ou heterozigose composta foram identificadas nesses pacientes. Já o gene BSCL2 codifica uma proteína de 398 aminoácidos de função

desconhecida. Pacientes com mutação nesse gene apresentam ausência de tecido adiposo metabolicamente ativo e mecânico e maior prevalência de retardo mental e cardiomiopatia hipertrófica do que pacientes com mutações no gene AGPAT2. Identificaram-se mutações em nosso meio tanto no gene AGPAT2 quanto no gene BSCL2 em portadores da síndrome de Berardinelli-Seip, o que evidencia uma heterogeneidade genética no Brasil. Apesar de mutações nos genes AGPAT2 e BSCL2 corresponderem a 95% dos casos, há pacientes com lipodistrofia congênita generalizada que não apresentam mutações nesses genes, sugerindo o envolvimento de outros *loci* nessa entidade. De fato, recentemente Kim *et al.* identificaram mutações em um terceiro gene, CAV1, em uma paciente brasileira com lipodistrofia congênita generalizada. Hayashi *et al.* identificaram mutações no gene PTRF (*polymerase I and transcription release factor*) em cinco pacientes não consanguíneos com lipodistrofia generalizada e distrofia muscular.

Tabela 28.1 Classificação clínica das síndromes de resistência à insulina e lipodistrofia.

	Familiar	Adquirida
Generalizada	Síndrome de Berardinelli-Seip Displasia acromandibular	Síndrome de Lawrence
Parcial	Lipodistrofia parcial familiar Displasia acromandibular	Síndrome de Barraquer-Simons Lipodistrofia em portadores de infecção pelo HIV

► Lipodistrofia associada à displasia acromandibular (OMIM 248370)

Condição rara de herança autossômica dominante, caracteriza-se por hipoplasia da mandíbula e clavícula associada à lipoatrofia. Há dois padrões de lipodistrofia: perda parcial de tecido adiposo subcutâneo envolvendo as extremidades (tipo A) e forma generalizada de lipodistrofia (tipo B). Hiperinsulinemia, RI, DM e hiperlipemia são geralmente de intensidade leve a moderada.

► Lipodistrofia parcial familiar

Distúrbio heterogêneo, de herança autossômica dominante com vários fenótipos, tem

como forma mais prevalente de lipodistrofia parcial familiar (LDPF) a variante de Dunnigan (OMIN 151660). Os pacientes afetados apresentam distribuição normal do tecido adiposo até o início da puberdade, quando então iniciam perda de gordura em extremidades e região glútea, o que lhes confere um aspecto musculoso. Perdas variáveis de gordura ocorrem no tronco, além de um acúmulo de gordura na face e no pescoço, frequentemente resultando em queixo duplo e face arredondada, com fenótipo semelhante ao de pacientes com síndrome de Cushing. Além disso, pode haver acúmulo de gordura em regiões supraclavicular, giba, axila e região intra-abdominal. O diagnóstico clínico é mais evidente nas mulheres, nos homens é mais difícil porque já apresentam normalmente uma aparência mais musculosa. Em relação às alterações metabólicas, os pacientes afetados apresentam RI grave e consequente desenvolvimento de DM, *acanthosis nigricans*, hirsutismo e síndrome dos ovários policísticos (SOP). O DM se desenvolve por volta dos 20 anos de idade, e em muitos casos há necessidade de altas doses de insulinoterapia para controle metabólico. Também são características as alterações nos lipídios, que precedem as anormalidades no metabolismo dos carboidratos, com hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-colesterol. Como resultado, esses pacientes são predispostos a quilomicronemia e pancreatite aguda. As mulheres apresentam a mais do que os homens o dobro da prevalência de diabetes e mais que o triplo da prevalência de doença vascular aterosclerótica. A gravidade dessas complicações metabólicas também parece estar relacionada com a extensão da perda do tecido adiposo, já que pacientes com as formas generalizadas de lipodistrofia são mais afetados do que aqueles com as formas parciais. Nos pacientes com LDPF, variante de Kobberling, a perda de tecido adiposo é restrita às extremidades, com quantidade normal de gordura na face e, eventualmente, quantidades excessivas na região de tronco.

► **Bases genéticas da LDPF.** A forma mais comum de LDPF é a variante de Dunnigan, mais frequentemente associada a mutações em heterozigose no gene LMNA referida como LDPF tipo 2. O gene LMNA, mapeado no cromossomo 1q21-q23 codifica duas principais proteínas: prelaminina A e laminina C, importantes para a diferenciação e sobrevida dos adipócitos. As lamininas pertencem à família de proteínas que compõem a lâmina nuclear, uma estrutura entre a cromatina e a membrana nuclear. O gene LMNA contém 12 exons, e as mutações verificadas na LDPF2 são

principalmente localizadas dentro de uma região altamente conservada (éxon 8), que codifica a porção carboxiterminal. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam uma substituição em heterozigose na posição 482 (R482W/Q/). Entretanto, outras mutações na porção globular carboxiterminal da proteína, codificadas pelos exons 8 e 11, também já foram descritas. Forma mais branda da doença foi associada à mutação Arg582 His no éxon 11. Mutações no gene LMNA também foram descritas em várias outras condições, como distrofia muscular de Emery-Dreyfus, outras formas de distrofia muscular, cardiomiopatia hipertrófica e síndromes progeroides.

A LDPF tipo 3 (OMIM 604367), associada a mutações no gene PPAR- γ caracteriza-se por perda de gordura subcutânea em extremidades com preservação da gordura visceral e subcutânea nas regiões abdominal e facial. Diferentes mutações em heterozigose no gene PPAR- γ foram relatadas em pacientes com essa forma de lipodistrofia. As manifestações de RI e hipertensão arterial (HA) são mais graves que na LDPF tipo 2. O PPAR- γ é um receptor nuclear essencial para transcrição de genes envolvidos na sensibilidade à insulina (SI), inflamação e adipogênese. Devido ao papel crítico do PPAR- γ na adipogênese e sua alta expressão em adipócitos, as mutações desse gene podem causar lipodistrofia, mas não está claro por que a condição é restrita a certas localizações.

LDPF associada a mutações no gene AKT2 (OMIM 164731) foi descrita em uma família com RI, DM e HA. O AKT2 é expresso predominante em tecido insulinossensíveis e está envolvido na sinalização insulínica pós-receptor. A lipodistrofia é possivelmente relacionada com a menor diferenciação dos adipócitos e alterações na sinalização pós-receptor. Outros *loci* envolvidos na LDPF devem existir, pois há pacientes afetados em que não se identificou alteração em nenhum dos genes citados.

O tratamento das síndromes lipodistróficas requer atenção a diabetes, hipertrigliceridemia e problemas cosméticos relacionados com perda ou acúmulo de tecido adiposo. Em relação ao diabetes, antidiabéticos orais e/ou insulina devem ser utilizados e, geralmente, os pacientes necessitam de múltiplas substâncias, embora, mesmo assim, o controle metabólico não seja adequado. O uso de glitazonas tem sido relatado como benéfico em pacientes com lipodistrofia em alguns estudos, enquanto em outros não se verificaram benefícios no controle glicêmico. Além da melhora na

glicemia, as glitazonas podem melhorar a dislipidemia. Um ponto a ser mais bem investigado é se o uso de glitazona promove a diferenciação de adipócitos, melhorando a lipodistrofia. Devido à RI, algumas vezes são necessárias altas doses de insulina para o controle metabólico, medida que pode ser problemática, especialmente em pacientes jovens e naqueles com perda importante de tecido subcutâneo. Em relação ao tratamento da dislipidemia, uma vez que o distúrbio predominante é a hipertrigliceridemia, o uso de fibratos é a primeira opção. Para melhora dos problemas cosméticos, implante de silicone na face pode ser uma opção.

O uso de leptina recombinante tem se mostrado de utilidade no tratamento de pacientes com lipodistrofia. Javor *et al.* demonstraram a eficácia a longo prazo da administração de leptina em pacientes com lipodistrofia generalizada, havendo melhorias na glicemia, na dislipidemia e na esteatose hepática. Também foram observados benefícios em portadores de lipodistrofia parcial. Entretanto, a leptina recombinante é ainda uma substância em investigação, e não está disponível para uso clínico rotineiro.

Síndromes de resistência à insulina decorrentes de mutações no receptor de insulina

O receptor de insulina é uma glicoproteína transmembrana com peso molecular de aproximadamente 300 a 400 kDa. É composto por duas subunidades α , extracelulares, que apresentam o sítio de ligação da insulina, e duas subunidades β que atravessam a membrana plasmática e possuem atividade tirosinoquinase intrínseca; seu receptor é codificado por um único gene localizado no braço curto do cromossomo 19. Diferentes mutações foram identificadas no gene do receptor de insulina em pacientes com síndromes genéticas associadas à RI grave. Alguns pacientes, com história de consanguinidade entre os pais, apresentam mutações em homozigose. Outros apresentam heterozigose composta, tendo herdado dois diferentes alelos com mutação, um do pai e outro da mãe. Uma minoria dos indivíduos afetados, aqueles com menor grau de RI, apresentam mutação em heterozigose. Mais de 70 diferentes mutações no gene do receptor de insulina foram identificadas em portadores de RI grave, incluindo mutações *missense* e *nonsense*, e a gravidade do defeito na função do receptor parece correlacionar-se com a gravidade da síndrome clínica. Além disso, em vários pacientes

há evidências de que o nível de mRNA é diminuído, apesar de nenhuma mutação ter sido identificada nos 22 exons do gene. Clinicamente, há três síndromes de RI associadas a mutações no gene do receptor de insulina: RI tipo A, síndrome de Rabson-Mendenhall e leprechaunismo. Esses diferentes fenótipos possivelmente representam, em vez de síndromes distintas, um *continuum* na gravidade da disfunção do receptor de insulina. As mutações mais graves causam leprechaunismo, as menos graves causam RI tipo A, e a síndrome de Rabson-Mendenhall é associada a defeitos de gravidade intermediária.

A RI tipo A, descrita por Kahn *et al.*, em 1976, é definida pela presença da tríade formada por RI, *acanthosis nigricans* e hiperandrogenismo, na ausência de obesidade ou lipoatrofia. Apesar de características clínicas semelhantes, trata-se de um grupo heterogêneo de pacientes, e em cerca de apenas 10% dos casos foram identificados defeitos no receptor de insulina. Também é possível que defeitos na sinalização da insulina pós-receptora contribuam para o desenvolvimento da síndrome.

A síndrome de Rabson-Mendenhall caracteriza-se por apresentar retardamento do crescimento, abdome protuberante, dismorfia facial, pseudopuberdade precoce e hipertricose. Hiperplasia da glândula pineal foi observada em vários casos. Dentição anormal e espessamento das unhas também são características da síndrome. É possível desenvolvimento de DM2 ainda na infância, e o controle metabólico é difícil, mesmo com altas doses de insulina.

Leprechaunismo, denominação utilizada por Donohue e Uchida em 1954, associa-se a mutações em homozigose ou heterozigose compostas no gene do receptor de insulina. Os indivíduos afetados apresentam retardo importante do crescimento intrauterino e no período pós-natal, características dismórficas, como lábios finos e implantação baixa das orelhas, diminuição do tecido adiposo subcutâneo e *acanthosis nigricans*. O prognóstico é ruim e poucas crianças sobrevivem após o primeiro ano de vida.

O tratamento de condições que resultam em RI grave é desafiador e frequentemente não é bem-sucedido. Inicialmente, o tratamento do DM é realizado com o uso de sensibilizadores de insulina, como metformina ou glitazona, porém, na evolução em geral, há necessidade de doses progressivas de insulina. O uso de fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1) recombinante ou IGF-1 associado à proteína ligante (IGFBP-3) é uma possibilidade terapêutica. O receptor de IGF-1 apresenta homologias

estrutural e funcional com o receptor de insulina, e estudos *in vivo* e *in vitro* mostram que IGF-1 e insulina estimulam a captação de glicose, síntese de glicogênio e inibição do catabolismo proteico. O objetivo do tratamento é aumentar a captação periférica de glicose e diminuir a produção hepática de glicose, com consequente diminuição da hiperinsulinemia. Estudos iniciais, relatados na década de 1990, mostraram redução nos níveis de glicemia e insulinemia. Entretanto, nesses estudos, altas doses foram utilizadas e foram verificadas complicações como dor muscular, retenção hídrica e hipertensão intracraniana benigna.

Considerações finais

As síndromes de RI grave são condições raras e com amplo espectro fenotípico. Algumas condições cursam com lipodistrofia, e a gravidade das alterações metabólicas correlaciona-se ao grau da perda de tecido adiposo. Diferentes genes foram identificados como associados a essas condições, e o estudo dessas formas mais raras e graves de RI pode ser um instrumento importante na identificação de genes que sejam relevantes também para as formas mais comuns e menos graves da doença. O conhecimento das bases genéticas permitirá o tratamento dos diferentes grupos de pacientes estratificados de acordo com seu genótipo e o desenvolvimento de novas terapias, além de facilitar intervenções precoces para prevenção da doença.

Bibliografia recomendada

- Agarwal AK, Arioglu E, Almeida *et al.* AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet.* 2002; 31:21-3.
- Agarwal AK, Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:408-11.
- Al-Shali K, Cao H, Knoers *et al.* A single-base mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma4 promoter associated with altered *in vitro* expression and partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:5655-60
- Cao H, Hegele RA. Nuclear laminin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet.* 2000; 9:109-12.
- Capell BC, Collins FS. Human laminopathies: nuclei gone genetically awry. *Nat Rev Genet.* 2006; 7:940-52.

- Di Cola G, Cool MH, Accili D. Hypoglycemic effect of insulin growth factor I in mice lacking insulin receptors. *J Clin Invest.* 1997; 99:2538-44.
- Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan *et al.* Effects of insulin-like growth factor I on the rates of glucose transport and utilization in rat skeletal muscle *in vitro*. *Biochem J.* 1992; 285:269-74.
- Donohue WL, Uchida I. Leprechaunism: a euphemism for a rare familial disorder. *J Pediatr.* 1954; 45:505-19.
- Fu M, Kazlauskaitė R, Baracho MF *et al.* Mutations in Gng3 Ig and AGPAT2 in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and Brunzel Syndrome: phenotype variability suggests important modifier effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2916-22.
- Garg A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1776-82.
- Garg A, Vinai Theerthan M, Weatherall P. Phenotypic heterogeneity in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) related to the site of missense mutations in laminin A/C (LMNA) gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:59-65.
- George S, Rochford JJ, Wolfrum *et al.* A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. *Science.* 2004; 304:1325-8.
- Gomes KB, Fernandes AP, Ferreira AC *et al.* Mutations in the seipin and AGPAT2 genes clustering in consanguineous families with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy from two separate geographical regions of Brazil. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:357-61.
- Guettier JM, Park JY, Cochran EK *et al.* Leptin therapy for partial lipodystrophy linked to a PPAR-gamma mutation. *Clin Endocrinol.* 2008; 68:547-54.
- Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M *et al.* Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest.* 2009; 119:2623-33.
- Hegele RA, Cao H, Frankowski *et al.* PPARG F388 L, a transactivation-deficient mutant, in familial partial lipodystrophy. *Diabetes.* 2002; 51:3586-90.
- Herbst KL, Tannock LR, Deeb SS *et al.* Kobberling type of familial partial lipodystrophy: an under recognized syndrome. *Diabetes Care.* 2003; 26:1819-24.
- Iwanishi M, Ebihara K, Kusakabe T *et al.* Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese diabetic patient with an unusual type of familial lipodystrophy. *Metabolism.* 2009; 58:1681-7.
- Javor ED, Cochran EK, Musso *et al.* Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes.* 2005; 54:1994-2002.
- Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin NM, Roth J. The syndrom

of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin receptor disorders in man. N Engl J Med. 1976; 294:739-45.

Kim CA, Delépine M, Boutet E *et al*. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:1129-34.

Kuzuya H, Matsuura N, Sakamoto *Met al*. Trial of insulin-like growth factor I therapy for patients with extreme insulin resistance syndromes. Diabetes. 1993; 42:696-705.

Magré J, Delepine M, Khalouf *Eet al*. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. Nat Genet. 2001; 28:365-70.

Moreau F, Boullu-Sanchis S, Vigoroux *Cet al*. Efficacy of pioglitazone in familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type: a case report. Diabetes Metab. 2007; 33:385-9.

Morrow LA, O'Brien MB, Moller DE*et al*. Recombinant human insulin-like growth factor-I therapy improves glycemic control and insulin action in the type A syndrome of severe insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79:205-10.

Owen KR, Donohue M, Ellard S, Hattersley A. Response to treatment with rosiglitazone in familial partial lipodystrophy due to a mutation in the LMNA gene. Diabet Med. 2003; 20:823-7.

Schoenle EJ, Zenobi PD, Torresani *Tet al*. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF I) reduces hyperglycaemia in patients with extreme insulin resistance. Diabetologia. 2001; 34:6759.

Speckman RA, Garg A, Du F. Mutational and haplotype analyses of families with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) reveal recurrent missense mutations in the globular C-terminal domain of laminin A/C. Am J Hum Genet. 2000; 66:1192-8.

Síndrome Metabólica na Infância e na Adolescência

Luis Eduardo Calliari e Cristiane Kochi

Introdução

Nos últimos 30 anos, a prevalência de obesidade praticamente triplicou entre crianças de 2 a 5 anos e de 12 a 19 anos e quadruplicou entre crianças de 6 a 11 anos nos EUA. A obesidade vem aumentando nas últimas décadas em todo o mundo, inclusive no Brasil. Dados publicados em 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), baseados na Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009, mostram que, em crianças de 5 a 9 anos, o excesso de peso compromete 34,8% dos meninos, 32% das meninas e a obesidade, 16,6% dos meninos e 11,8% das meninas, mostrando elevado percentual de excesso de peso em crianças pequenas. Nos adolescentes, 21,7% dos meninos e 19,4% das meninas estão com excesso de peso e 5,9% dos meninos e 4% das meninas, com obesidade.

Já entre crianças menores de 5 anos, houve excesso de peso em 6,6%, segundo o levantamento da Pesquisa Nacional sobre Demografia da Criança e da Mulher (PNDS - 2006).

No entanto, dados publicados no início de 2014 mostram uma tendência de estabilização da epidemia da obesidade e até redução em algumas faixas etárias. Os dados do NHANES 2011-2012, com avaliação de 26.690 crianças e adolescentes (2 a 19 anos) mostraram uma prevalência de obesidade de 17,3%, praticamente mantendo a mesma de levantamentos anteriores. Esses dados americanos são semelhantes aos publicados por países ocidentais, nos quais a prevalência de obesidade também está estabilizada ou em declínio.

Embora essas informações sejam animadoras, as taxas de excesso de peso e obesidade continuam elevadas. Além disso, dados recentes do NHANES indicam uma tendência à elevação da prevalência dos tipos mais graves de obesidade, excedendo 2% pela primeira vez.

Esses dados são importantes visto que a chance de uma criança obesa se tornar um adulto obeso aumenta com a idade e o grau de obesidade, e a redução de 5 a 10% do peso diminui significativamente o risco de complicações decorrentes da resistência insulínica (RI). Um adolescente obeso tem 80% de chance de se tornar um adulto obeso e com maior gravidade.

Em adultos, a associação entre obesidade, especialmente a obesidade visceral, hipertensão (HA), dislipidemia e alteração do metabolismo de carboidratos forma a síndrome metabólica (SM).

Com o aumento da prevalência de obesidade, é de se supor que a prevalência de SM na infância também tenha aumentado.

Definição

Diferentemente do que ocorre em adultos, ainda não está bem estabelecida a definição de SM na faixa etária pediátrica.

Em recente revisão realizada por Li *et al.*, (2006) levantando todas as publicações a partir de 1998 com definições de SM, foram encontrados 27 artigos, com 46 definições diferentes, algumas utilizando critérios modificados dos descritos para os adultos. Além de apresentarem critérios diferentes, os valores de corte para cada variável também foram diversos em cada estudo, dificultando a comparação da prevalência de SM em populações distintas. Essa revisão mostra a atual dificuldade na definição de SM na infância, desde quais fatores devem ser incluídos na sua classificação até os valores de corte de cada variável.

A Sociedade Brasileira de Pediatria adota o critério utilizado pela Federação Internacional de Diabetes (IDF) proposto em 2007 (Tabela 29.1), que valoriza a circunferência abdominal (CA) como fator de risco para doença cardiovascular (DCV).

Prevalência

A prevalência geral da SM na infância é menor do que em adultos, variando de 6 a 10% em geral, porém, apresenta um aumento importante em crianças e adolescentes obesos. Como não há consenso na definição de SM, os dados de sua prevalência variam de acordo com o critério utilizado, dificultando, inclusive, a comparação de diferentes populações.

Tabela 29.1 Definição de síndrome metabólica de acordo com os critérios da IDF.

Entre 6 e 10 anos	Obesidade abdominal (circunferência abdominal acima do percentil 90) Não é feito o diagnóstico de SM, mas é suspeito se houver história familiar positiva para diabetes tipo 2, hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia e doença cardiovascular
Entre 10 e 16 anos	Obesidade abdominal (circunferência abdominal acima do percentil 90) + 2 dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Glicemias de jejum alteradas ($> 100 \text{ mg/dia}$) ou diabetes tipo 2 • Hipertensão arterial sistólica ($> 130 \text{ mmHg}$) e/ou diastólica ($> 85 \text{ mmHg}$) • Triglicerídeos acima de 150 mg/dia • HDL-colesterol $< 40 \text{ mg/dia}$.
Acima de 16 anos	Seguem os critérios da IDF para adultos

IDF: International Diabetes Federation; HDL: lipoproteína de alta densidade.

Apesar disso, a prevalência de alguns fatores como idade, sexo, etnia, puberdade e índice de massa corporal (IMC) tendem a ser consistentes. Independentemente do critério utilizado, a prevalência de SM é maior em meninos do que em meninas, em púberes em relação aos pré-púberes e em obesos em relação aos eutróficos. Com relação à etnia, dados do NHANES 2001-2006 mostram que a prevalência de SM entre hispânicos foi de 11,2%, comparada a 8,9% em brancos e 4% em afro-americanos.

Os dados do NHANES 2014 mostraram que a prevalência de SM foi menor que 1% em meninos eutróficos, 6,8% em meninos com sobrepeso e 34,5% em meninos obesos. Já em meninas, a prevalência foi de 1,7% em eutróficas, 9,2% em meninas com sobrepeso e 24,6% nas obesas.

Fisiopatologia da síndrome metabólica

A insulina tem papel fundamental na patogênese da SM. A etiologia da RI é

multifatorial, incluindo fatores genéticos, hormonais e ambientais. Atualmente, o principal fator de risco para RI é a obesidade.

Os mecanismos pelos quais a obesidade leva à RI são múltiplos: alteração da sinalização pós-receptor de insulina, interferência com o transporte de glicose, redução do *clearance* de insulina relacionada com o acúmulo intraportal de ácidos graxos livres (AGL) e aumento das citocinas produzidas pelos adipócitos. A RI ocorre em nível celular de vários tecidos e resulta em aumento da liberação hepática de glicose e menor captação de glicose pelos tecidos muscular e adiposo.

Para que haja manutenção da concentração normal de glicemia, o pâncreas aumenta a produção e secreção de insulina, causando o hiperinsulinismo compensatório. Apenas os pacientes com secreção deficiente de insulina evoluem para intolerância à glicose ou diabetes *mellitus* (DM).

Componentes da síndrome metabólica

► Índice de massa corporal

O diagnóstico de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes era feito com base no IMC acima dos percentis 85 e 95, respectivamente, do gráfico do NCHS 2000.

A partir de 2009, o Brasil adotou as novas curvas da Organização Mundial da Saúde (OMS), que incluem curvas de IMC desde o lactente jovem até os 19 anos (Figuras 29.1 a 29.4), modificando os critérios para sobrepeso e obesidade, de acordo com idade cronológica da criança (Tabela 29.2).

Vários estudos de prevalência de SM mostraram que, quanto maior o grau de obesidade, maior a prevalência de SM, sugerindo que o IMC é um bom marcador de risco para SM em crianças e adolescentes. Além disso, também sugerem que o IMC na faixa etária pediátrica é um preditor de SM em adultos.

Tabela 29.2 Diagnóstico nutricional de acordo com as novas curvas da OMS.

Escore-z IMC	Até 5 anos	> 5 anos e adolescentes
Entre +1 e +2 DP	Risco de sobrepeso	Sobrepeso
Entre +2 e +3 DP	Sobrepeso	Obesidade

> +3 DP	Obesidade	Obesidade grave
---------	-----------	-----------------

Fonte: Adaptada de Organización Mundial de la Salud. Curso de capacitación sobre la evaluación de crecimiento del niño. Versión 1, Noviembre 2006. Ginebra, OMS, 2006. IMC: índice de massa corporal; DP desvio padrão.

No entanto, o IMC é um índice de adiposidade, mas não a mede. Portanto indivíduos com IMC normal, com aumento da adiposidade abdominal, também apresentam risco para SM e DCV.

► Circunferência abdominal

A CA está relacionada com gordura visceral e RI. Porém, na faixa etária pediátrica ainda não há um consenso na medida de CA e valores de corte. Segundo dados do NHANES III, houve um aumento da gordura abdominal em 65,4% nos meninos e em 69,4% nas meninas em comparação aos dados do NHANES II.

A CA pode ser medida na altura da cicatriz umbilical ou no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Em adultos, essa última medida está mais bem correlacionada a gordura visceral e RI.

A CA também pode ser avaliada de acordo com a estatura ou com o IMC, já havendo gráficos da população pediátrica. Porém, em alguns desses estudos, a medida da CA foi realizada na altura da cicatriz umbilical. A vantagem da medida da CA em relação a estatura ou IMC é a utilização de um método que não necessita de correção para o sexo e estadiamento puberal. Maffeis *et al.*, avaliando a relação CA/estatura, sugeriram um valor de corte de 0,5, independente da idade ou sexo, e as crianças com valores acima deste teriam maior risco para SM.

Estudo de Fernández *et al.*, avaliando a população pediátrica do NHANES III de 6 a 18 anos, demonstrou que a medida da CA varia de acordo com a etnia e a evolução puberal. Além disso, a velocidade de aumento da CA também ocorre de maneira diferente em cada etnia.

► Resistência insulínica

A RI é multifatorial, com influências genéticas e ambientais. História familiar de obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) precoce (abaixo dos 50 anos) e dislipidemia

são fatores de risco para SM na infância. Mães com obesidade visceral e diabetes gestacional também estão associadas à SM na criança (Tabela 29.3).

A patogênese da RI tem sido estudada por muitos anos e, atualmente, sugere-se que o acúmulo de AGL no fígado, nos adipócitos, no pâncreas e no músculo esquelético de pacientes obesos interferindo com a cascata de sinalização da insulina seja o principal determinante da RI.

O fenótipo associado a ela inclui: acantose *nigricans*, obesidade troncular, estrias brancas, alta estatura, hiperandrogenismo (hirsutismo, acne e irregularidade menstrual).

A acantose *nigricans* é um achado muito frequente e por si só pode levar a uma suspeita de hiperinsulinismo. Esta alteração pode ser graduada quantitativamente em acantose leve, moderada ou grave conforme seu aspecto e sua distribuição (Tabela 29.4).

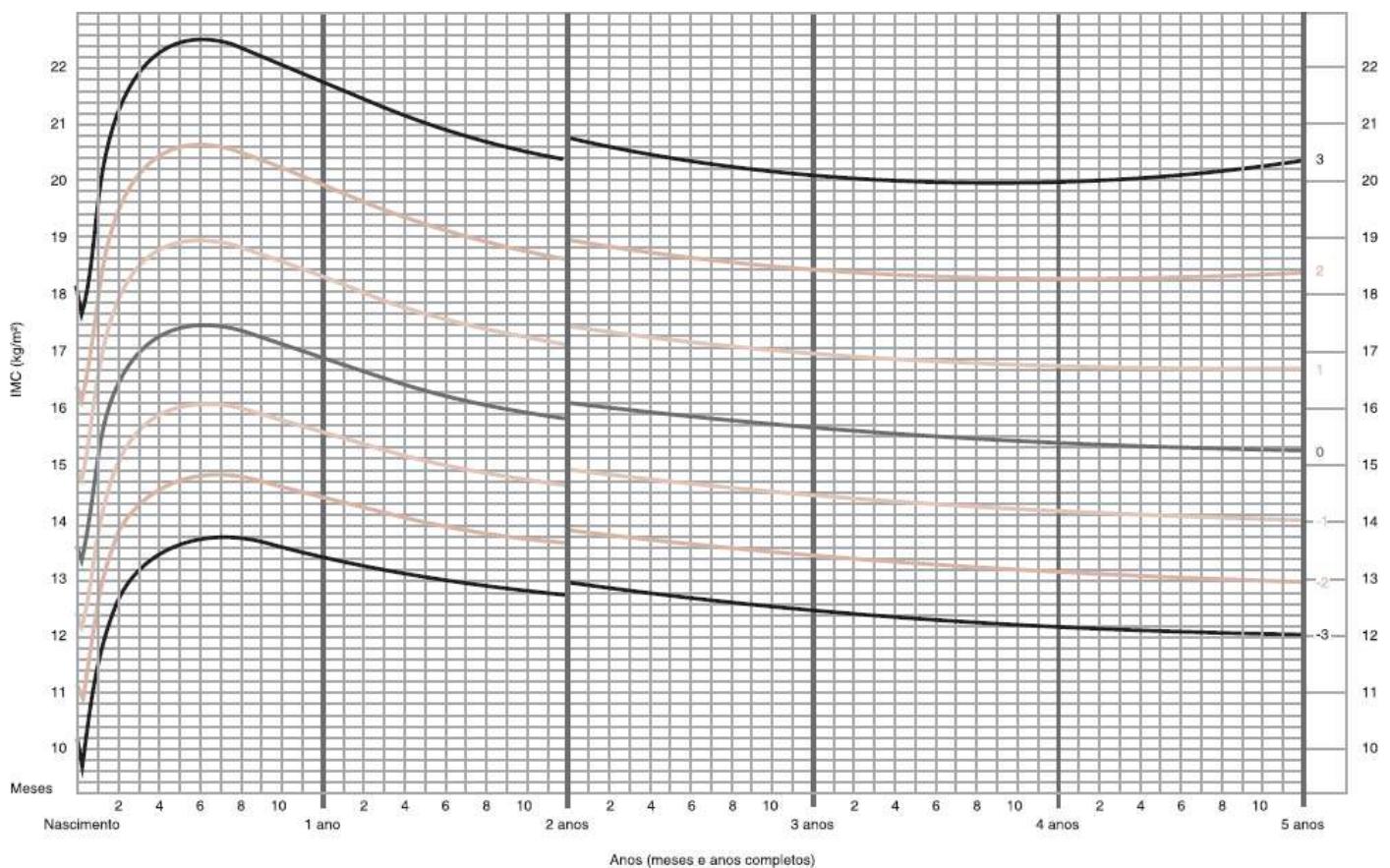


Figura 29.1 Gráfico do índice de massa corporal-escore-z (z-IMC) de meninos até 5 anos.

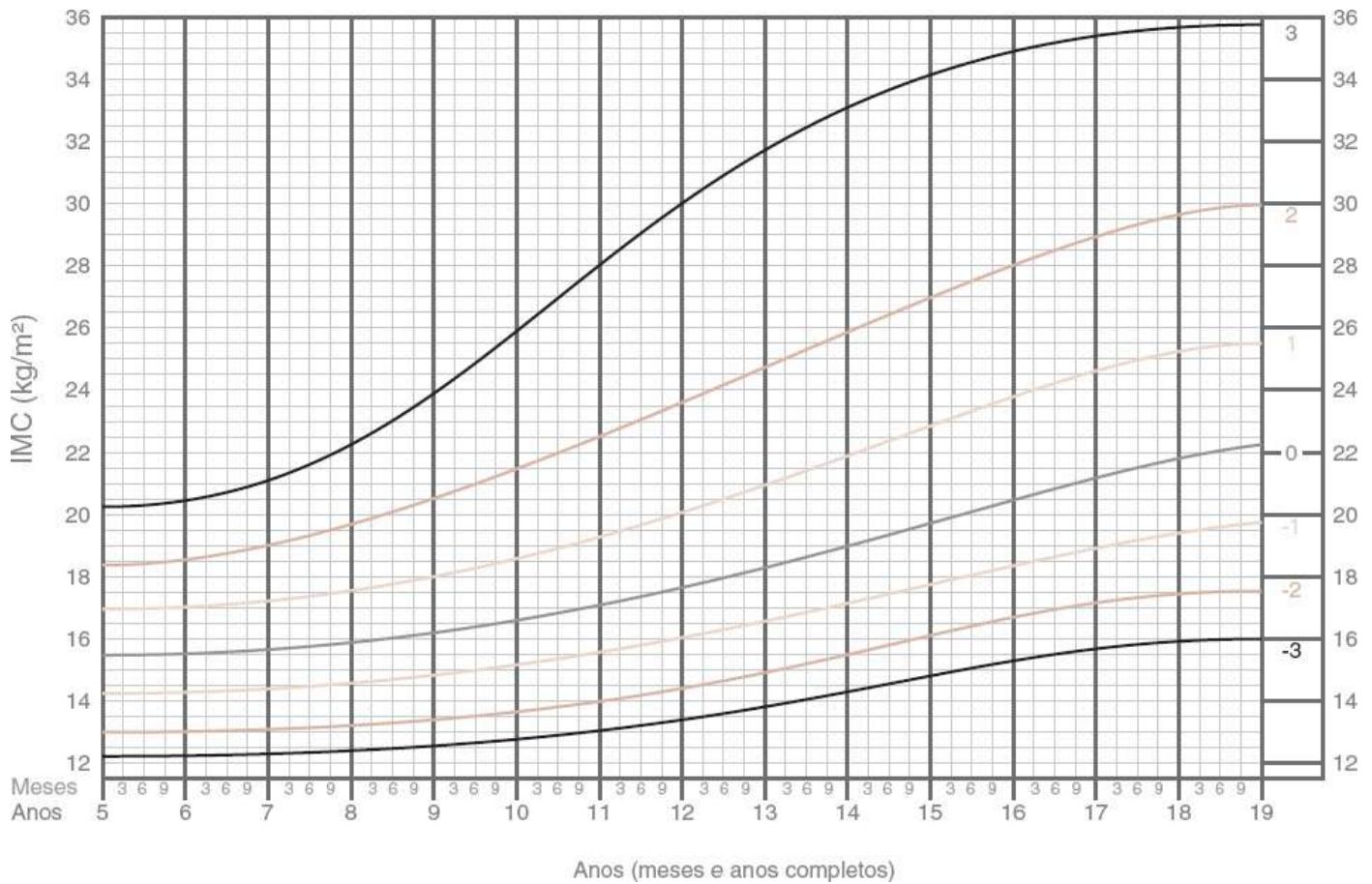


Figura 29.2 Gráfico do índice de massa corporal-escore-z (z-IMC) de meninos de 5 a 19 anos.

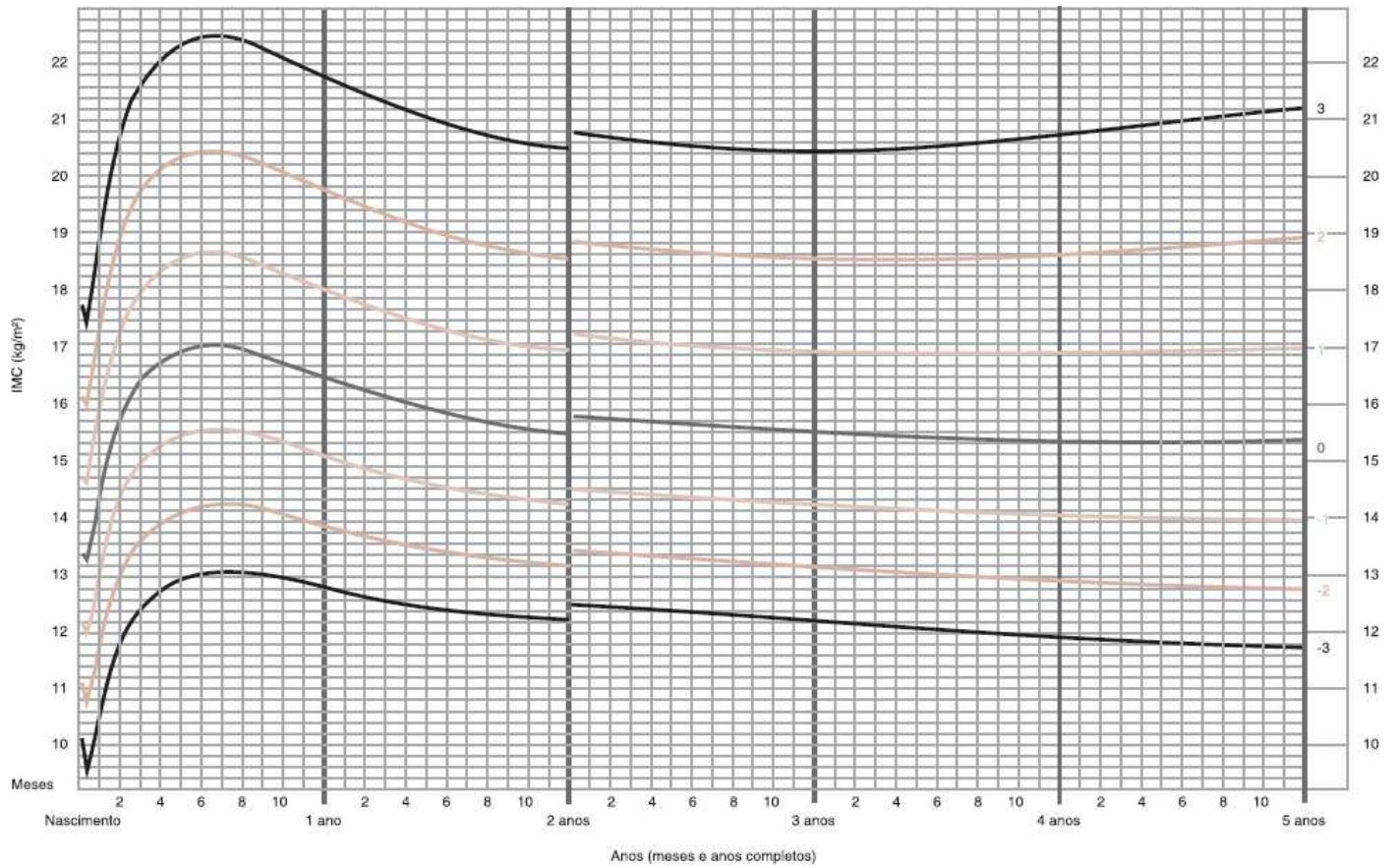


Figura 29.3 Gráfico do índice de massa corporal-escore-z (z-IMC) de meninas até 5 anos.

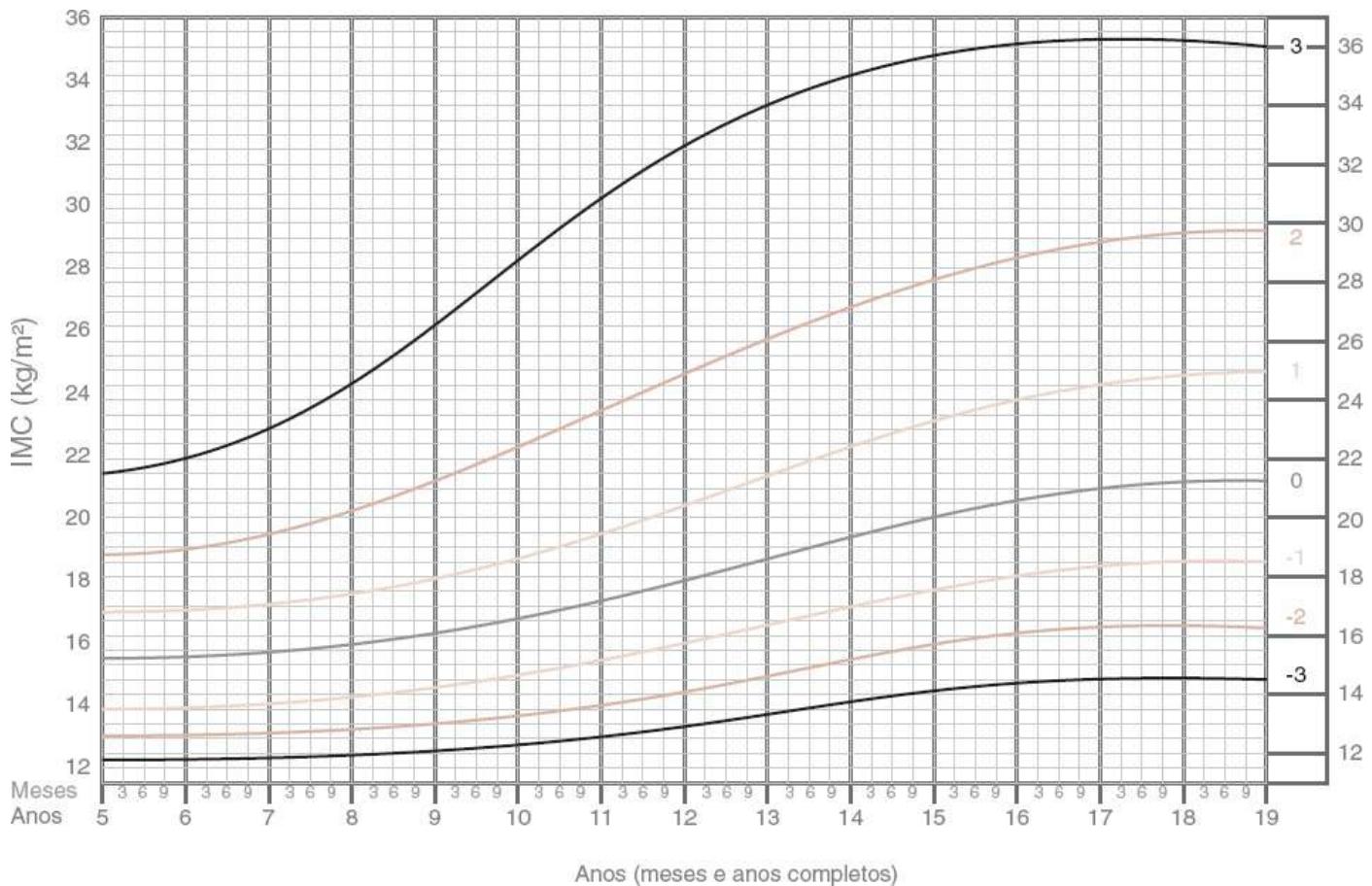


Figura 29.4 Gráfico do índice de massa corporal-escore-z (z-IMC) de meninas de 5 a 19 anos.

Tabela 29.3 Características familiares, clínicas e físicas como fatores de risco para resistência insulínica em crianças e adolescentes.

História familiar	História do paciente	Exame físico
Intolerância à glicose ou DM2	Pequeno ou grande para idade gestacional	Acantose <i>nigricans</i>
Sobrepeso/obesidade	Pubarca precoce	Estrias
Hipertensão	Obesidade	Obesidade visceral
Síndrome metabólica	Hábitos de vida (dieta/sedentarismo)	Adipomastia
Hiperuricemia	Medicamentos	Hipertensão
Doença coronariana		SOP
AVC		Alta estatura

Pancreatite crônica

Diabetes gestacional

SOP

Esteatose hepática

DM2: diabetes *mellitus* do tipo 2; AVC: acidente vascular cerebral; SOP: síndrome de ovários policísticos
Modificada de Eyzaguirre, 2009.

Laboratorialmente, pode ser identificada pela dosagem sérica de insulinemia basal, pelo cálculo do *homeostatic model assessmentinsulin resistance* (HOMA-IR), da área sob a curva ou pela fórmula de Matsuda. O *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico é exame considerado padrão-ouro para detecção de hiperinsulinismo, no entanto, só é utilizado em estudos clínicos. É inviável para prática clínica, pois é um método invasivo, caro e trabalhoso, com coletas de sangue muito frequentes. No entanto, as correlações entre o *clamp* e outros métodos de avaliação de RI na pediatria ainda são limitadas.

Tabela 29.4 Escore de acantose *nigricans*.

Pescoço

0 Ausente

1 Visível à observação minuciosa, extensão não mensurável

2 Limitado à nuca. Extensão máxima de 7,5 cm

3 Estende-se às margens laterais do pescoço. Mede entre 7,5 e 15 cm

4 Extensão lateral e anterior do pescoço. Mede mais de 15 cm

Axila

0 Ausente

1 Visível à observação minuciosa, extensão não mensurável

2 Localizada na porção central da axila

3 Envolve toda a fossa axilar, não visível com o braço fechado

4 Visto de frente e de costas, mesmo com o braço fechado

Articulações metacarpo-falangeanas

0 Ausente

1 Presente

Joelhos

0 Ausente

1 Presente

Cotovelos

0 Ausente

1 Presente

Acantose leve: de 1 a 3 pontos

Acantose moderada: de 4 a 7 pontos

Acantose grave: de 8 a 11 pontos

O principal problema é a falta de valores de corte bem estabelecidos para a população pediátrica, o que acaba dificultando a avaliação da prevalência da RI nos diferentes estudos.

Em 2007, Cuartero avaliou crianças e adolescentes eutróficos e determinou os valores de corte para insulinemia, peptídio C e HOMA-IR, levando em consideração o sexo e o estadiamento puberal. Segundo esses dados, considera-se RI quando os valores de insulinemia basal ou do HOMA-IR estão acima do percentil 90 para o sexo e estadiamento puberal. Essa proposta de avaliar os valores de HOMA-IR e de insulinemia basal de acordo com o estadiamento puberal é interessante, pois já está bem estabelecido que ocorre uma redução na sensibilidade insulínica (SI) na puberdade, com hiperinsulinismo compensatório, principalmente nos estágios III e IV de Tanner. Estudos com *clamp* euglicêmico mostram que a insulina aumenta no início da puberdade, alcança o pico no meio da puberdade, voltando a valores próximos aos da fase pré-puberal ao final dela. Os principais fatores responsáveis por essa RI transitória parecem ser o hormônio de crescimento, fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1) e os esteroides sexuais, que aumentam durante a puberdade.

Outros autores definem diferentes valores de corte para o HOMA-IR, como 2,5, 3,16 e 4,9. No entanto, o valor de corte de 2,5, normalmente utilizado para adultos, não é indicado para a população pediátrica.

A avaliação da insulinemia durante a realização de teste oral de tolerância à glicose (TOTG oferta de 1,75 g de glicose oral/kg) também pode dar diagnóstico de RI. Qualquer pico superior a 150 mU/m ou um valor superior a 75 µU/m no tempo 120 min do teste são diagnósticos de hiperinsulinemia.

A glicemia de jejum (GJ) isoladamente não é um bom parâmetro para identificar crianças e adolescentes obesos com alteração da homeostase da glicose. Além disso, em adultos, os fatores de risco para desenvolvimento de DM2 e DCV parecem ter melhor correlação com os valores de glicemia 2 h após sobrecarga oral de glicose do que com valores basais de glicemia. Sabin *et al.*, avaliando crianças e adolescentes obesos com TOTG, observaram que valores de glicemia aos 60 min acima de 140 mg/dia apresentaram maior correlação com a SM do que valores basais ou de 2 h.

► Hipertensão arterial

Em 2004, a Academia Americana de Pediatria determinou os valores normais de pressão arterial (Tabelas 29.5 e 29.6). Por definição, considera-se normal quando os valores de pressão arterial (PA) sistólica e/ou diastólica estiverem abaixo do percentil 90. Em adolescentes, sempre que a PA for de 120×80 mmHg, deve-se considerá-lo pré-hipertenso, independente do percentil.

A PA deve ser medida pelo menos em 3 ocasiões diferentes, com o paciente em repouso e com o manguito adequado para o tamanho do braço.

Em crianças e adolescentes, a medida de PA deve sempre estar relacionada com a idade, sexo e estatura.

Com o aumento da prevalência de obesidade, observou-se também aumento do número de crianças e adolescentes hipertensos, sendo que o risco de HA é maior quanto mais grave for a obesidade.

A HA na SM pode ser multifatorial, mas o hiperinsulinismo tem papel importante, por meio do estímulo do sistema nervoso simpático (SNS), alterando a reatividade vascular, e do aumento da retenção de sal e água pelos rins.

► Dislipidemia

Na SM, as alterações lipídicas mais frequentes são o aumento dos triglicerídos (TG) e a redução do HDL-colesterol. De acordo com a I Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência, os valores de corte são fixos durante toda a faixa etária pediátrica (Tabela 29.7).

No entanto, a Academia Americana de Pediatria (AAP), em 2008, discutiu esse

valores fixos durante toda a faixa etária pediátrica, pois os pré-púberes se comportam de maneira diferente dos púberes. Um exemplo disso é o colesterol total, cujos valores são maiores durante a fase pré-puberal, e reduzem durante a fase puberal para depois aumentarem novamente. Portanto, a AAP sugere que os valores sejam corrigidos para a idade e o sexo e sejam considerados alterados quando os valores de LDL-colesterol estiverem acima do percentil 95 e os do HDL-c abaixo do percentil 5 (Tabela 29.8).

O problema dos valores de corte dos lipídios na infância e adolescência é que não há um escore semelhante ao utilizado em adultos (escore de Framingham) para avaliar fatores de risco cardiovascular (RCV).

Recentemente, dados avaliando a sensibilidade e especificidade dos critérios de classificação de dislipidemia na infância e adolescência (NCEP e NHANES) e predizer alterações da espessura da íntima da carótida mostraram que não há diferença entre as duas, porém, os valores de colesterol total, LDL-c e TG, pelo critério do NCEP, tiveram maior associação com a dislipidemia no adulto do que aqueles obtidos pelo NHANES, que preconiza valores diferenciados para sexo e idade cronológica.

► Outros | Esteatose hepática e hiperuricemias

A esteatose hepática não alcoólica é frequente em adolescentes obesos. A patologia pode evoluir de uma simples esteatose hepática, ao longo do tempo, para cirrose, insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular, sendo seus portadores possíveis candidatos ao transplante hepático.

As crianças parecem ser afetadas em 2,6% dos casos e, se forem obesas, a prevalência de esteatose hepática não alcoólica pode variar de 22,5 a 53% quando examinadas com ultrassonografia hepática.

A sintomatologia geralmente é pouco específica, sendo que as queixas mais frequentes são fadiga, fraqueza, mal-estar e dor no quadrante superior direito do abdome. A hepatomegalia constitui o achado mais comum ao exame físico, mas é de difícil identificação nos indivíduos obesos. Embora se acredite que a etiologia para o desenvolvimento da esteatose hepática seja multifatorial, há uma forte associação entre esta e RI. Atualmente, o modelo mais aceito para a patogênese da esteatose hepática é o duplo:

- A RI parece ser responsável pelas alterações no estoque de lipídios e pela lipólise em tecidos-alvo, levando ao aumento do fluxo de ácidos graxos (AG) dos adipócitos para o fígado, com acúmulo subsequente de TG nos hepatócitos
- O estresse oxidativo ativa as citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e gera espécies reativas de oxigênio como radicais hidroxila e ânions superóxido, que podem reagir com o excesso de lipídios, formando os peróxidos, que causam dano celular.

Laboratorialmente, o índice transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO)/transaminase glutamicopirúvica (TGP) possibilita a diferenciação dos pacientes com esteatose hepática não alcoólica daqueles com hepatite alcoólica, tendo um predomínio da TGP nos casos da não alcoólica. A elevação de TG é comumente encontrada em crianças, ao contrário dos adultos.

O fígado com esteatose hepática apresenta aumento difuso da ecogenicidade comparada com a dos rins. A ultrassonografia (US) tem sensibilidade de 89% e especificidade de 93% na detecção de esteatose e sensibilidade e especificidade de 77 e 89%, respectivamente, para o diagnóstico de fibrose. Achados ultrassonográficos sugestivos de esteatose não possibilitam diferenciar entre a esteatose simples e a hepática não alcoólica. A biopsia hepática é considerada padrão-ouro para diagnóstico da patologia. Outros exames de imagem também podem ser realizados, entre eles, a tomografia e a ressonância de fígado, apresentando boa correlação entre eles.

A hiperuricemia também é achado frequente em pacientes com SM, estando relacionada com RI e intolerância à glicose.

Na RI e no DM2, existe aumento dos marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e TNF- α . Há correlação positiva entre o índice de massa corporal (IMC) e a PCR na infância. A microalbuminúria também é marcador de lesão endotelial, podendo estar aumentada nos pacientes com SM.

Prevenção

A prevenção da SM começa durante a gestação, garantindo um acompanhamento adequado do crescimento fetal, para evitar as causas de restrição de crescimento

intrauterino (RCIU) e prematuridade.

As crianças que nascem pequenas para idade gestacional apresentam maior risco para SM. Ong, em 2000, acompanhando o crescimento de crianças com RCIU, observou que, aos 5 anos de idade, essas crianças apresentavam maior IMC e CA. Meás, em 2008, mostrou que as crianças que foram pequenas para idade gestacional tornaram-se adultos com maior IMC e evolutivamente ganharam mais peso em comparação àquelas que tiveram peso adequado ao nascer. As crianças com restrição de crescimento intrauterino apresentam maior risco de desenvolvimento de RI, especialmente aquelas com crescimento intraútero desproporcionado e que ganham peso rapidamente (principalmente até os 6 meses de idade cronológica).

Tabela 29.5 Pressão arterial para meninos, de acordo com a idade e percentil de estatura.

Idade, anos	Percentil de PA	PAS (mmHg)							PAD (mmHg)						
		Percentil de estatura							Percentil de estatura						
		5 ^o	10 ^o	25 ^o	50 ^o	75 ^o	90 ^o	95 ^o	5 ^o	10 ^o	25 ^o	50 ^o	75 ^o	90 ^o	95 ^o
1	50 ^o	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90 ^o	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95 ^o	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99 ^o	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50 ^o	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90 ^o	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95 ^o	101	102	101	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99 ^o	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50 ^o	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90 ^o	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95 ^o	101	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99 ^o	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
	50 ^o	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52

	90°	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
4	95°	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99°	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
	50°	911	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90°	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
5	95°	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99°	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
	50°	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90°	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
6	95°	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99°	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
	50°	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90°	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
7	95°	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99°	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
	50°	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90°	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
8	95°	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99°	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
	50°	96	97	98	100	102	103	101	57	58	59	60	61	61	62
	90°	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
9	95°	113	114	116	118	119	121	121	76	77	7S	79	80	81	81
	99°	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
	50°	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90°	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
10	95°	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99°	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90

	50°	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90°	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
11	95°	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99°	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
	50°	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90°	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95°	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
12	99°	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
	50°	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90°	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95°	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
13	99°	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
	50°	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90°	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95°	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
14	99°	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
	50°	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90°	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95°	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
15	99°	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
	50°	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90°	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95°	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	S7
16	99°	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
	50°	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90°	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95°	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89

O 90º percentil é 1,28 desvio padrão (DP), o 95º é 1,645 DP e o 99º é 2,326 DP acima da média. Para fins de pesquisa, os DP possibilitam a computação dos escores Z e dos percentis da pressão arterial para meninos com os percentis de estatura apresentados na tabela (ou seja, os 5º, 10º, 25º, 50º, 75º, 90º e 95º percentis). É necessário converter esses percentis de estatura em escores Z de estatura, a saber: 5% = -1,645; 10% = -1,28; 25% = -0,68; 50% = 0; 75% = 0,68; 90% = 1,28 e 95% = 1,645. PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 29.6 Pressão arterial para meninas, de acordo com a idade e percentil de estatura.

Idade, anos	Percentil de PA	PAS (mmHg)							PAD (mmHg)						
		Percentil de estatura							Percentil de estatura						
		5º	10º	25º	50º	75º	90º	95º	5º	10º	25º	50º	75º	90º	95º
1	50º	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90º	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95º	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99º	108	100	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
	50º	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
2	90º	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95º	102	100	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99º	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
	50º	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90º	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
3	95º	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99º	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
	50º	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90º	101	102	100	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95º	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
4	99º	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
	50º	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90º	103	104	105	107	109	111	113	66	67	68	69	70	71	72

	90°	103	103	IOS	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
5	95°	107	107	103	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99°	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
	50°	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90°	104	10S	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
6	95°	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99°	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
	50°	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90°	106	107	100	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
7	95°	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99°	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
	50°	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90°	100	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
8	95°	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99°	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
	50°	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90°	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
9	95°	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99°	121	121	121	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
	50°	98	99	100	102	100	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90°	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
10	95°	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99°	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
	50°	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90°	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
11	95°	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99°	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89

	50º	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90º	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
12	95º	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99º	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	85	88	89	90
	50º	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	6S	6S
	90º	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95º	121	122	123	124	126	127	128	80	80	00	81	82	83	83
13	99º	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
	50º	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	6S	66	66
	90º	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95º	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
14	99º	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
	50º	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	6S	66	67	67
	90º	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95º	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
15	99º	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
	50º	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90º	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95º	125	126	127	,128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
16	99º	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
	50º	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90º	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
17	95º	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99º	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

O 90º percentil é 1,28 desvio padrão (DP), o 95º percentil é 1,645 DP e o 99º percentil é 2,326 DP acima da média. Para fins de pesquisa, os DP mostrados na tabela possibilitam a computação dos escores Z e dos percentis da pressão arterial para meninas com os percentis de estatura apresentados na tabela (ou seja, os 5º, 10º, 25º, 50º, 75º, 90º e 95º percentis). É necessário converter esses percentis de estatura em escores Z de estatura, a saber: 5% = -1,645; 10% = 1,28; 25% = -0,68; 50% = 0; 75% = 0,68; 90% =

1,28 e 95% = 1,645. PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 29.7 Valores dos lipídios em crianças e adolescentes (mg/dL).

	Desejáveis	Limítrofes	Aumentados
Colesterol total	< 150	150 a 169	≥ 170
LDL-c	< 100	100 a 129	≥ 130
HDL-c	> 45		
Triglicerídos	< 100	100 a 129	≥ 130

Fonte: I Diretriz Brasileira sobre Prevenção da Aterosclerose em crianças e adolescentes, 2005. LDL-c: colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; HDL-c: colesterol de lipoproteínas de alta densidade

Após o nascimento, o aleitamento materno é fator protetor contra o ganho de peso excessivo, sendo que, para cada mês de aleitamento materno, há redução de 4% de risco de obesidade. Além do aleitamento materno, a introdução adequada da alimentação complementar também é importante na redução do risco de obesidade e SM. Sua introdução precoce está associada ao risco aumentado de problemas respiratórios e acúmulo de gordura.

Estudos sugerem que a oferta alta de proteínas (3 g de proteína/100 kcal × 1,8 g/100 kcal) no primeiro ano de vida está associada a maior adiposidade e RI no futuro, tanto aos 2 quanto aos 7 anos de idade cronológica, provavelmente por ativar vias de sinalização pós-receptor da insulina, alterando a cascata de fosforilação.

A alimentação adequada, com a quantidade de macro e micronutrientes ofertada de acordo com as necessidades de cada faixa etária, e a prática regular de atividade física são fundamentais na prevenção de doenças crônicas.

Tabela 29.8 Distribuição em percentis dos valores de lipídios em crianças e adolescentes (de 5 a 19 anos) de ambos os sexos.

		Homens			Mulheres		
		5 a 9 anos	10 a 14 anos	15 a 19 anos	5 a 9 anos	10 a 14 anos	15 a 19 anos
Colesterol total, mg/d							
50º	percentil	153	161			159	157

75º	percentil	168	173			171	176
90º	percentil	183	191			191	198
95º	percentil	186	20			205	208

Triglicerídos, mg/d

50º	percentil	48	58	68	57	68	64
7º	percentil	58	74	88	74	85	85
90º	percentil	70	94	125	103	104	112
95º	percentil	85	111	143	120	120	126

LDL-c, mg/d

50º	percentil	90	94	93	98	94	93
75º	percentil	103	109	109	115	110	110
90º	percentil	117	123	123	125	126	129
95º	percentil	129	133	130	140	136	137

HDL-c, mg/d

50º	percentil	38	37	30	36	37	35
75º	percentil	43	40	34	38	40	38
90º	percentil	49	46	39	48	45	43
95º	percentil	55	55	46	52	52	51

Sendo considerados alterados valores de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) > p95 e de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) < p5. Valores de LDL-c entre p90 e p95 e HDL-entre p5 e p10 = limítrofes. Daniels; Greer, 2008.

Novos marcadores para síndrome metabólica

► Proteínas

O valor potencial de várias proteínas e citocinas na caracterização do risco metabólico em crianças e adolescentes tem sido muito discutido nos últimos anos. Algumas dessas proteínas descritas foram a cardiotrofina 1 (CT-1), a proteína de alta mobilidade do grupo Box 1 (HMGB1) e a proteína ligadora do retinol 4 (RBP-4).

A CT-1 é uma proteína de 201 aminoácidos, da superfamília das citocinas, que tem importância no metabolismo energético e potencial ligação com obesidade e diabetes tipo 2.

A HMGB1 tem sido proposta como novo marcador diagnóstico de síndrome metabólica em crianças e adolescentes, por sua relação com citocinas inflamatórias. Em estudo comparando crianças obesas e eutróficas, a HMGB1 apresentou maior sensibilidade e especificidade do que os outros preditores para identificar a síndrome metabólica nos obesos.

A RBP-4 apresentou correlação positiva com resistência à insulina, circunferência abdominal, pressão sistólica e glicemia de jejum em estudo com crianças e adolescentes obesos.

Porém, o uso rotineiro dessas proteínas para diagnóstico e acompanhamento de crianças e adolescentes obesos ainda precisa ser mais bem estudado.

► Marcadores genéticos

Vários genes associados à síndrome metabólica já foram descritos. No último ano, foram descritos polimorfismos no gene do neuropeptídio Y, sendo a variante rs16131 associada à obesidade em crianças espanholas.

A variante T-1131C do gene da apolipoproteína A5 parece estar associada à síndrome metabólica. A frequência alélica dessa variante foi maior (31,3%) no grupo com síndrome metabólica do que no grupo-controle (11,7%), em estudo de adolescentes obesos.

► Marcadores antropométricos e comportamentais

Alguns estudos têm demonstrado que a relação circunferência abdominal/estatura associada à história familiar de diabetes tipo 2 e acantose *nigricans* estariam relacionadas com o maior risco de síndrome metabólica.

Além dos marcadores antropométricos e genéticos, alguns fatores comportamentais foram descritos, como não tomar café da manhã e o alto consumo de açúcar, especialmente a ingestão de 10 g/dia de açúcar por meio de bebidas doces, e o tempo de atividades sedentárias (televisão, computadores etc.).

Tratamento

Uma criança ou adolescente que desenvolve SM vai conviver muitos anos com alterações metabólicas graves, que podem comprometer sua qualidade de vida e sua sobrevida. Por este motivo, seu tratamento nesta fase consiste em tentar resgatar, para o paciente e sua família, hábitos que possam auxiliar a reverter de maneira mais prolongada tais alterações. Mudança de estilo de vida, por reeducação alimentar e orientação de atividade física, deve ser o foco principal da terapêutica, visando à criação de nova rotina de vida da família como um todo, propiciando melhora duradoura dos fatores de risco.

Estudos com programas de intervenção, incluindo a participação de familiares, mostraram, após 1 ano, redução do IMC, melhora dos valores de colesterol, HOMA-II e composição corporal. Weiss *et al.* demonstraram que uma pequena redução do IMC foi suficiente pra evitar a progressão para DM2 em adolescentes com intolerância à glicose, em comparação àqueles cujo IMC aumentou 3 kg/m² em 2 anos.

As propostas de modificação de estilo de vida associando intervenções múltiplas (físicas, alimentares, psicológicas e médicas) também têm resultados variados. Estudo recente de Dâmaso *et al.* mostrou resultados animadores com este tipo de abordagem, com redução de peso associada à diminuição das comorbidades, da gordura visceral, de parâmetros laboratoriais (triglicerídos, insulina, LDL-colesterol) e do marcador inflamatório inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), com aumento da adiponectina.

O exercício físico está associado a melhora do perfil lipídico, redução das citocinas inflamatórias e do estresse oxidativo, mesmo que não haja redução importante do peso. Além disso, também promove melhorias do ponto de vista psicológico.

É fato, no entanto, que a intervenção nos hábitos do paciente e sua família nem sempre é eficaz. Em casos selecionados, portanto, o tratamento farmacológico pode ser considerado como alternativa, no qual o benefício a longo prazo, visando à redução do risco cardiovascular dessas crianças, justifica a busca por terapêuticas mais invasivas.

O uso de medicamentos no tratamento da SM em crianças e adolescentes pode ser avaliado quando não há melhora da composição corporal e das anormalidades

metabólicas após instituir programa de mudança de estilo de vida.

Medicamentos como sibutramina e orlistate foram liberados pela Food and Drug Administration (FDA) para uso a partir dos 16 e dos 13 anos, respectivamente. Esses medicamentos levam à perda de peso a curto prazo, porém os efeitos benéficos metabólicos são altamente variáveis.

A metformina, um agente sensibilizador da insulina, é aprovada para pacientes acima de 12 anos para tratamento de diabetes (DM2), e não para obesidade. No entanto, vários estudos têm sido publicados com seu uso para adolescentes obesos com RI, adolescentes com SOP, crianças com RI e RCIU. Em grande parte desses, os resultados da metformina em relação à perda de peso são pequenos, não justificando, na maioria dos casos, sua indicação unicamente para este fim.

Deve-se também levar em conta a escassez de dados na literatura com relação à eficácia e à segurança a longo prazo do uso dessas medicações em crianças e adolescentes.

Um dos aspectos relevantes da orientação de crianças e adolescentes com obesidade e SM refere-se aos objetivos da perda ponderal. Quando a criança tem menos de 7 anos, sem complicações secundárias, é aceitável apenas a manutenção do peso ou a melhora do IMC por meio de ganho estatural superior ao ganho ponderal. Em crianças acima de 7 anos, esta manutenção é suficiente se o IMC estiver entre os percentis 85 e 95 e sem complicações. No entanto, a perda ponderal é recomendada se houver complicações ou se o percentil do IMC for acima do p95. Nesses casos, a Academia Americana de Pediatria recomenda perda ponderal de aproximadamente 0,45 kg por mês. Se houver sintomas de SM, perda mais acentuada pode ser requerida.

► Tratamento comportamental

Consiste na modificação do estilo de vida do paciente, principalmente no que se refere a dieta e atividade física. O tratamento deve visar à reeducação de hábitos do paciente, e a inclusão da família é fundamental para o sucesso, principalmente quando o objetivo é a manutenção da perda de gordura a longo prazo.

■ Dieta

A orientação nutricional baseia-se inicialmente na avaliação e compreensão dos hábitos alimentares do paciente, com identificação de padrões de comida e alimentação, mesmo que obesos geralmente sub-reportem sua ingestão alimentar. O conhecimento do ambiente e da rotina da criança também auxilia a compreender as causas do excesso de peso. Sempre questione sobre quem mora na casa, quem faz a comida, onde e com quem a criança fica no horário em que não está na escola, espaço para atividades físicas etc. Também inquirir sobre a rotina alimentar na escola, muitas vezes responsável por facilitar erros alimentares.

A dieta é a base e o início de qualquer orientação para perda ponderal. Deve ser sempre balanceada e adequada à idade e ao estágio puberal do paciente, possibilitando crescimento adequado e evitando ganho ponderal. A simples manutenção do peso durante a fase de crescimento leva a uma redução do IMC, com consequente modificação da composição corporal. É um tratamento de baixo custo, fácil compreensão, e ainda é útil como prevenção da evolução da obesidade e promoção de saúde a longo prazo. Porém, nem sempre a orientação dietética é eficaz, e, mesmo que se alcance uma melhora, esta é, muitas vezes, pouco duradoura.

Estratégias gerais para a abordagem nutricional incluem restrição calórica total para alcançar um balanço energético (BE) neutro ou levemente negativo. Geralmente a dieta é baseada em 4 a 6 refeições por dia, mantendo-se 60 a 65% de carboidratos, 10 a 12% proteínas e 25% de gordura. Oriente a redução de alimentos com densidade calórica elevada, como gorduras saturadas, salgadinhos e doces, reduza ou retire sucos e refrigerantes, substituindo por água ou bebidas não calóricas, e estimule uma dieta balanceada contendo fibras, frutas, vegetais, peixes, produtos integrais, respeitando-se as características culturais e regionais. Em adolescentes que já completaram o crescimento ou com obesidade mais pronunciada, a dieta deve ser mais restrita para produzir BE negativo.

A associação a outras comorbidades pode estabelecer modificações mais específicas, como na redução mais intensa de gorduras saturadas nos casos de dislipidemia, de sal nos casos de HA e de açúcares de absorção rápida nos casos de DM2.

A dificuldade de manutenção da modificação alimentar deve ser combatida com apoio familiar irrestrito, além de suporte psicológico quando necessário. A utilização

de equipes multiprofissionais com psicólogo, nutricionista, professor de educação física torna mais provável o sucesso do tratamento.

Para que haja uma conclusão mais definitiva sobre a eficácia e segurança de restrições calóricas mais intensas em crianças e adolescentes com obesidade e SM, há a necessidade de estudos a longo prazo.

■ *Atividade física*

O aumento do gasto calórico por meio do aumento da atividade física diária é outro componente fundamental das modificações comportamentais. A atividade física induz significante melhora em praticamente todos os parâmetros metabólicos e também no peso, principalmente quando associada à dieta.

A atividade pode ser programada (academia, esportes) ou não (cotidianas – caminhar, subir escadas).

Diretrizes americanas recomendam 60 a 90 min, não obrigatoriamente consecutivos, em todos ou na maioria dos dias da semana, de atividades adequadas à faixa etária.

A atividade também deve ser prazerosa, divertida, e, para tal, deve ser ajustada às habilidades da criança. O exercício deve ser incluído nas atividades de lazer da família. Dependendo da evolução e da tolerância da criança, aumente gradualmente frequência, duração e intensidade da atividade.

Dentro das modificações de estilo de vida, é muito importante associar o aumento de atividade com restrição do tempo diário de TV, *videogames* e uso de computador.

Além disso, é preciso manter a atividade por tempo prolongado, pois há descrições de que, após a parada, o retorno aos níveis basais pode ocorrer em até 1 ano, e há evidências de deterioração após este período.

■ *Tratamento medicamentoso*

O tratamento medicamentoso para a SM em crianças e adolescentes deve ser considerado apenas na falência das modificações comportamentais, e se houver importante associação a comorbidades. Pode visar à obesidade, como gênese do problema, à redução da RI periférica ou ao tratamento das comorbidades.

Considerando-se que a SM é uma associação de várias alterações metabólicas,

pode-se discutir a terapêutica medicamentosa tanto para os fatores indutores da síndrome, como a obesidade e a RI, como para suas consequências, como dislipidemia, DM e HA. Cada uma destas últimas condições citadas pode ser tratada especificamente, e há várias diretrizes para esta orientação. Nesse capítulo, iremos discutir apenas o tratamento medicamentoso para a gênese da SM, ou seja, obesidade e a RI.

■ *Sibutramina*

Promove saciedade e aumenta gasto energético por meio da inibição da recaptAÇÃO dos neurotransmissores serotonina e norepinefrina em neurônios pré-sinápticos, aumentando a transmissão destas nas terminações hipotalâmicas.

A sibutramina é o medicamento que tem exibido maior segurança para uso em adolescentes, com alguns estudos demonstrando bons resultados na perda de peso nessa faixa etária. Além de induzir a perda de peso, a substância também propiciou melhora nos parâmetros metabólicos relacionados com a SM, como colesterol total, LDL-c e insulina. Sua eficácia também parece ser maior que a de outras medicações, conforme recente metanálise realizada por McGovern *et al.*

Efeitos colaterais descritos incluem HA, taquicardia, cefaleia, boca seca, tontura, constipação intestinal e insônia. Está indicado o monitoramento de PA e da frequência cardíaca nos pacientes em uso de sibutramina.

■ *Orlistate*

É um inibidor da lipase intestinal, que interfere na absorção intestinal de gorduras (TG), possibilitando redução da quantidade calórica adquirida mesmo após ingestão.

Um grande estudo multicêntrico, randomizado, resultou em redução do IMC no grupo orlistate quando comparado com placebo.

Dois estudos de 3 meses de duração, um com crianças de 8 a 12 anos e outro em adolescentes, revelaram tolerabilidade, perda de peso com efeitos benéficos em lipídios, RI e enzimas hepáticas, sem interferir no crescimento. Houve também melhora na autoestima.

Efeitos colaterais mais encontrados são flatulência e evacuações oleosas, que são menos intensas quando se inicia o tratamento com dose baixa e com aumento lento e

gradual.

Seu uso é recomendado em associação a multivitamínicos devido à redução da absorção intestinal de vitaminas A, D, E e K. A preocupação com a interferência na absorção de vitaminas essenciais pode ser um fator limitante de seu uso em obesidade na adolescência.

■ Metformina

Em pediatria, a RI é um desafio crescente, dada a sua associação com diversas doenças, como causa direta ou fator secundário importante. A metformina é bem estabelecida como hipoglicemiante oral em adultos e em crianças ou adolescentes obesos com DM2.

É a medicação anti-hiperglicemiante oral mais utilizada em pediatria, suprimindo a produção hepática de glicose, reduzindo lipogênese e, em menor grau, aumentando a SI na periferia.

Apesar de a indicação ser de DM2, melhorando glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e RI, pode ser benéfica também em crianças e adolescentes com RI estabelecida e com esteatose hepática não alcoólica, alteração intimamente ligada à obesidade.

Trabalho de Freemark e Bursey realizado com 29 adolescentes obesos e com RI (IMC > 30 e insulina basal > 15), com antecedentes familiares de DM2 foram estudados em uso de metformina (500 mg 2 vezes/dia) ou placebo por 6 meses. Houve redução de IMC com metformina de 0,12 DP (1%) contra aumento de 0,23 DP (2%) com placebo, além de queda na glicemia (todas normais) e insulinemia.

Estudo recente de Love-Osborne *et al.* avaliou 85 adolescentes obesos com RI (insulina basal > 15; HOMA > 2,5), comparando metformina (1.000 mg/dia) e placebo por 6 meses. Não houve impacto na variação média do IMC entre os grupos após o período. No grupo metformina apenas, houve pacientes com redução maior que 5% no IMC (22,9%). O resultado que nos parece mais interessante desse estudo refere-se à análise dos dados vista após a separação dos grupos quanto à adesão ao tratamento: os pacientes aderentes ao tratamento com metformina eram os que tinham maior redução média do IMC e maior porcentagem de pacientes com redução de IMC > 5% (26,7%) sugerindo que a adesão ao tratamento deva ser estritamente monitorada nos estudos com

adolescentes.

No entanto, estes dados ainda não possibilitam que seja traçada uma conclusão de que o uso de metformina em adolescentes obesos resistentes à insulina possa ser considerado “protetor” contra o desenvolvimento de DM2.

Efeitos colaterais da metformina incluem diarreia, vômitos, dor epigástrica, náuseas, e podem interferir na aderência ao medicamento. A acidose lática ocorre em menos de 1/100.000 pacientes, principalmente quando associada à insuficiência hepática ou renal, devendo ser evitada nestes casos. Não há ainda dados de resultados a longo prazo, em relação à segurança.

Finalizando, é fundamental ressaltar que a metformina ainda não é formalmente indicada para “RI” ou “SM”, tanto em adultos como em crianças e adolescentes. Conforme as bulas dos medicamentos, existem 3 situações clínicas básicas para o uso de metformina, todos dentro do espectro do DM: primariamente no tratamento do DM não dependente de insulina (tipo 2), quando o tratamento dietético isolado tiver se mostrado insuficiente, como medicamento complementar ao tratamento com outros antidiabéticos orais, por exemplo, sulfonilureias, e em pacientes com DM insulinodependente (tipo 1) que não estejam adequadamente controlados.

► *Outros medicamentos para diabetes mellitus tipo 2 e resistência insulínica (em estudo)*

○ **Sulfonilureias (alguns países com aprovação abaixo de 18 anos)**

Aumentam a secreção pancreática de insulina pela ligação com os receptores no canal de potássio ATP-dependente. Em adultos, é associada a redução de 1,5 a 2% na HbA1c.

Efeitos colaterais mais comuns são hipoglicemia e ganho ponderal.

Há somente um estudo na faixa etária pediátrica, que não mostrou superioridade à metformina e aumentou peso e hipoglicemia.

○ **Glitazonas (sem aprovação para uso abaixo de 18 anos)**

Aumentam a sensibilidade à insulina no músculo, gordura e fígado, com efeito muscular maior que o da metformina.

Estudos em adultos são associados a uma redução de HbA1c de 0,5 a 1,3%. No *TODAY study*, a adição de rosiglitazona com metformina reduziu o risco de progressão para necessidade de insulina em 23%. Efeitos colaterais incluem ganho de peso, anemia e retenção de líquidos. Toxicidade hepática associada a outros membros desta família de medicamentos não foram encontrados com as glitazonas novas. Não se sabe ainda quais serão as restrições ao uso das glitazonas no futuro.

- **Inibidores das alfaglicosidases (não aprovadas para uso abaixo de 18 anos)**

Reduzem a absorção de carboidratos no intestino proximal e a HbA1c em 0,5 a 1%. Não há estudos em crianças ou adolescentes. O efeito colateral mais frequente é a flatulência.

- **Incretinomiméticos | Agonistas do receptor de GLP-1 (não aprovados para uso em menores de 18 anos)**

Aumentam secreção de insulina, suprimem glucagon, aumentam tempo de esvaziamento gástrico e promovem saciedade. São utilizados por via subcutânea (SC), e estudos mostraram redução de HbA1c de 0,5 a 0,8%, associada a perda de peso e redução de glicemia pós-prandial. Efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos, cefaleia, que melhoram com o tempo. Há vários estudos em jovens sendo conduzidos no momento.

- **Inibidores de DPP-4 (não aprovados para uso em menores de 18 anos)**

São administrados por via oral, resultam em maiores concentrações de peptídio 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), e estão associados à redução de 0,5% na HbA1c. Vários estudos em jovens estão sendo conduzidos.

- **Inibidores do cotransportador sódio-glicose SGLT2 (não aprovados para menores de 18 anos)**

Inibem a reabsorção renal de glicose, levando a aumento da glicosúria e redução da HbA1c semelhante à metformina, e discreta perda de peso. Efeitos colaterais incluem aumento discreto de infecções urinárias. Não há estudos em jovens.

► Tratamento cirúrgico

■ Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica (CB) é o procedimento cirúrgico que ajuda na perda de peso por meio da redução da absorção de nutrientes pelo trato gastrintestinal ou pela restrição da ingestão alimentar. Deve ser considerada nos casos com sérias comorbidades, para realização em centros especializados.

As técnicas mais descritas na literatura de procedimentos em adolescentes são o derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR), a banda gástrica ajustável (BGA) Scopinaro e Capella. Resultados recentes de um consórcio americano demonstraram os efeitos sobre o DM2 e outras comorbidades, que excedem os efeitos das medicações. Este estudo sugere que as técnicas de bandeamento gástrico e gastrectomia em “manga” (*sleeve*) estão associadas a menor risco de complicações.

O consenso das sociedades científicas, subscrito pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) e pelo Ministério da Saúde, descreve as indicações da CB para pacientes com obesidade grau 3 e IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$ ou obesidade grau 2 e IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$ associado a comorbidades como DM2, dislipidemia, HA, hérnias ou apneia do sono. Nos outros casos, deve haver seleção rigorosa dos pacientes. Em adolescentes obesos, devem ser considerados para cirurgia apenas aqueles que tenham pelo menos 95% da altura final e que tenham falhado em perder peso após 6 meses ou mais, sob orientação com z-IMC $> +4$.

Promove redução de peso, melhora na intolerância à glicose e nos valores de GLP-1 e polipeptídio inibitório gástrico (GIP). Interessantemente, a melhora na tolerância à glicose pode ser vista já nos primeiros dias, mesmo antes da ocorrência da perda de peso.

Pacientes e familiares devem ser avisados dos riscos e dos efeitos colaterais da cirurgia, e compreender que os resultados da perda de peso somente ocorrem quando pacientes aderem à dieta e às recomendações de atividade física.

Complicações agudas descritas em adolescentes no período peroperatório incluem embolismo pulmonar, infecções de parede, estenose, desidratação e úlceras marginais. Complicações tardias incluem obstrução do intestino delgado, hérnias incisionais, deficiências nutricionais e reganho ponderal em até 15% dos casos.

Em crianças e adolescentes, há poucos dados em relação à evolução a longo prazo. Um estudo com acompanhamento de 5 a 10 anos sugere que a cirurgia é segura e eficaz em adolescentes, chegando a uma média de perda do excesso de peso de aproximadamente 63%. Houve também redução das comorbidades relacionadas com a obesidade.

A ocorrência de obesidade associada a consequências físicas psíquicas e sociais é muito acentuada na infância e adolescência.

Recente meta-análise feita por Black *et al.* encontrou descrição de 637 adolescentes, provenientes de 23 estudos. Os resultados mostram que, após 1 ano, houve redução média de IMC de 13,5 kg/m², com evidências de resolução de comorbidades e melhora na qualidade de vida.

Entretanto, ainda há dúvidas sobre a capacidade de os adolescentes aderirem à suplementação crônica de vitaminas e sais minerais, além de manterem bons hábitos alimentares.

Bibliografia recomendada

- Anvisa. Bulas de medicamentos. Disponível em: www.anvisa.gov.br
- Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. Circulation. 1996; 93:54-59.
- Barlow SE, Dietz WH. American Academy of Pediatrics. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. Pediatrics. 1998; 102(3):E29.
- Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR *et al.* Sibutramine Adolescent Study Group. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006; 145(2): 81-90.
- Black JA1, White B, Viner RM, Simmons RK. Bariatric surgery for obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2013 Aug;14(8):634-44. doi: 10.1111/obr.12037.
- Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, Telli S, Caramagna C, Scaglia F, Cisternino M, Larizza M. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. Clinical Endocrinology. 2008; (68): 868-72.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2000 CDC growth charts: United States [online] Hyattsville: 2002. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.

Cuartero BG, Lacalle CG, Lobo CJ, Vergaz AG, Rey CC, Villar MJA, Martínez E. Índice Homa y Quicki, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. An Pediatr (Barc). 2007; 66(5):481-90.

Dâmaso AR, de Piano A, Campos RM *et al.* Multidisciplinary approach to the treatment of obese adolescents: effects on cardiovascular risk factors, inflammatory profile, and neuroendocrine regulation of energy balance. Int J Endocrinol. 2013; 2013: 541032. doi: 10.1155/2013/541032.

Daniels SR, Greer FR. Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics. 2008 Jul; 122(1):198-208. doi: 10.1542/peds.2008-1349. Review. PubMed PMID: 18596007.

Edgar GA *et al.* The effects of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. J Clin Endocrinol Met. 2006; 91:264-77.

Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin resistance markers in children. Horm Res. 2009; 71(2):65-74. doi: 10.1159/000183894. Epub 2009 Jan 8. Review. PubMed PMID: 19129710.

Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, european-american, and mexican-american children and adolescents. J Pediatr. 2004; 145:439-44.

Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. Pediatrics. 2001 Apr; 107(4):E55. PubMed PMID: 11335776.

Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A *et al.* Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. J Clin Endocrinol Met. 2005; 90 (3):1460-5.

Gottschalk M, Vlajnic A, Danne T, Cara JF. Glimepirideversus metformina as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. Diabetes Care 2007; 30: 790–794.

Günther ALB, Remer T, Kroke A, Buyken AE. Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age? Am J Clin Nutr. 2007; 86:1765-72.

Johnson WD, Kroon JJM, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk P' Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009; 163(4):371-7.

Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular

- disease beginning in childhood. *J Pediatr.* 2003;142(4):368-72.
- Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis mode assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics.* 2005;115:e500-e503.
- Koletzko B, Kries R, Monasterolo RC, Sub-as JE, Scaglioni S, Giovannini M, Beyer Demmelmair H, Grusfeld D, Dobrzanska A, Sengier A, Langhendries JP, Cacher MFR, Grote V. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical Trial. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89:1-10.
- Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics.* 2006; 118(5):1390-8.
- Love-Osborne K, Sheeder J, Zeitler P. Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescents with insulin resistance. *J Pediatrics.* 2008; 152(6):817-22.
- Maahs D, De Serna DG, Kolotkin RI *et al.* Randomized, doubleblind, placebo Controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract.* 2006;12(1):18-28.
- Maffei C, Banzato C, Talamini G. Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr.* 2008, Feb; 152(2):207-13. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.021. Epub 2007 Nov 19. PubMed PMID: 18206690.
- Magnussen CG, Venn A, Thomson R, Juonala M, Srinivasan SR, Viikari JSA, Berenson GS, Dwyer T, Raitakari OT. The association of pediatric low and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood. Evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Bogalusa Heart Study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53:860-9.
- Mancini MC. Obesidade: diagnóstico e tratamento. In Monte O, Longui CA, Callil LE, Kochi C (org). *Endocrinologia para o Pediatra.* 3ª edição, São Paulo: Atheneu, 2006; 429-39.
- Matielli JD. Cirurgia bariátrica em crianças e adolescentes. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2007; 51/6 (Suppl. 1):S336-S337.
- McGovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, Singhal V, Kamath C, Erwin P, Montori VM. Treatment of pediatric obesity. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:4600-5.
- Meas T, Deghmoun S, Armoogum P, Alberti C, Levy-Marchal C. Consequences of being born small for gestational age on body composition: an 8-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct; 93(10):3804-9. doi: 10.210/jc.2008-0488. Epub

- 2008 Jul 15. PubMed PMID: 18628518; PubMed Central PMCID: PMC2579646.
- Michalsky MP, Inge TH, Teich *et al*. Adolescent bariatric surgery program characteristics: The Teen Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (Teen Labs) Study Experience. *Senin Pediatr Surg* 2014;23:5-10.
- Monte O. Síndrome metabólica. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi (Eds). *Endocrinologia para o pediatra*. São Paulo: Atheneu, 2006; 453-58.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114:555-76.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311:806–14.
- Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000 Apr 9; 320(7240):967-71. Erratum in: *BMJ* 2000 May 6; 320(7244):1244. PubMed PMID: 10753147; PubMed Central PMCID: PMC27335.
- Owens S, Galloway R. Childhood obesity and the metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16:436-43.
- Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, Lattuada G, De Cobelli F, Canu *et al*. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291(4):E697-E703.
- PNDS – Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – Relatório do Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: www.saude.gov.br/pnds2006.
- Sabin MA, Hunt LP, Ford AL, Werther GA, Crowne EC, Shield JPH. Elevated glucose concentrations during an oral glucose tolerance test are associated with the presence of metabolic syndrome in childhood obesity. *Diabet Med*. 2008; 25:289-95.
- Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tiribelli *et al*. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61(7):877-83.
- Singhal V, Schwenk F, Kumar S. Evaluation and management of childhood and adolescent obesity. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(10):1258-54.
- Skinner AC, Skelton JA. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2014;168:561–6.
- Sun SS, Liang R, Huang T T-K, Daniels SR, Arslanian S, Liu K, Grave GD, Siervogel RM. Childhood obesity predicts adult metabolic syndrome: The Fels Longitudinal Study. *J Pediatr*. 2008;152:191-200.
- TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst *et al*. A clinical trial to maintain glycemic

- control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 2247–2256.
- Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV *et al.* Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care*. 2005; 28:902-909.
- World Health Organization. 2007 WHO Child Growth Standards. Disponível em <http://www.who.int>.
- Zimmet P, Alberti G, Kaufman F *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007; 369:2059-61.

Avaliação da Obesidade no Idoso

Nídia Celeste Horie

Epidemiologia | Obesidade e envelhecimento no Brasil

O envelhecimento das populações é um fenômeno mundial: no Brasil, nos últimos 20 anos, a população acima de 60 anos dobrou, e a previsão é de que volte a dobrar nos próximos 20 anos. O aumento da expectativa de vida em países em desenvolvimento, embora seja um indicador de melhoria no acesso da população aos serviços de saúde e de saneamento básico, traz consigo uma preocupante consequência: o aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como a obesidade, que, além do seu já bem conhecido impacto na saúde, provoca significativos prejuízos em qualidade de vida e independência funcional (Figura 30.1).

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no Brasil a ocorrência do sobrepeso e da obesidade aumenta durante a vida adulta e cai após os 60 anos. Em 2013, entre os idosos acima de 65 anos, nas capitais brasileiras, a o excesso de peso atingiu 56,3% e a obesidade, atingiu 20,2%, dos quais 16,5% são homens e 22,6% são mulheres. Em termos absolutos, estima-se que, de 2003 para 2013, o número de pessoas acima dos 65 anos tenha passado de 10,6 milhões para 14,9 milhões, e o número de obesos acima de 65 anos tenha chegado a 3 milhões.

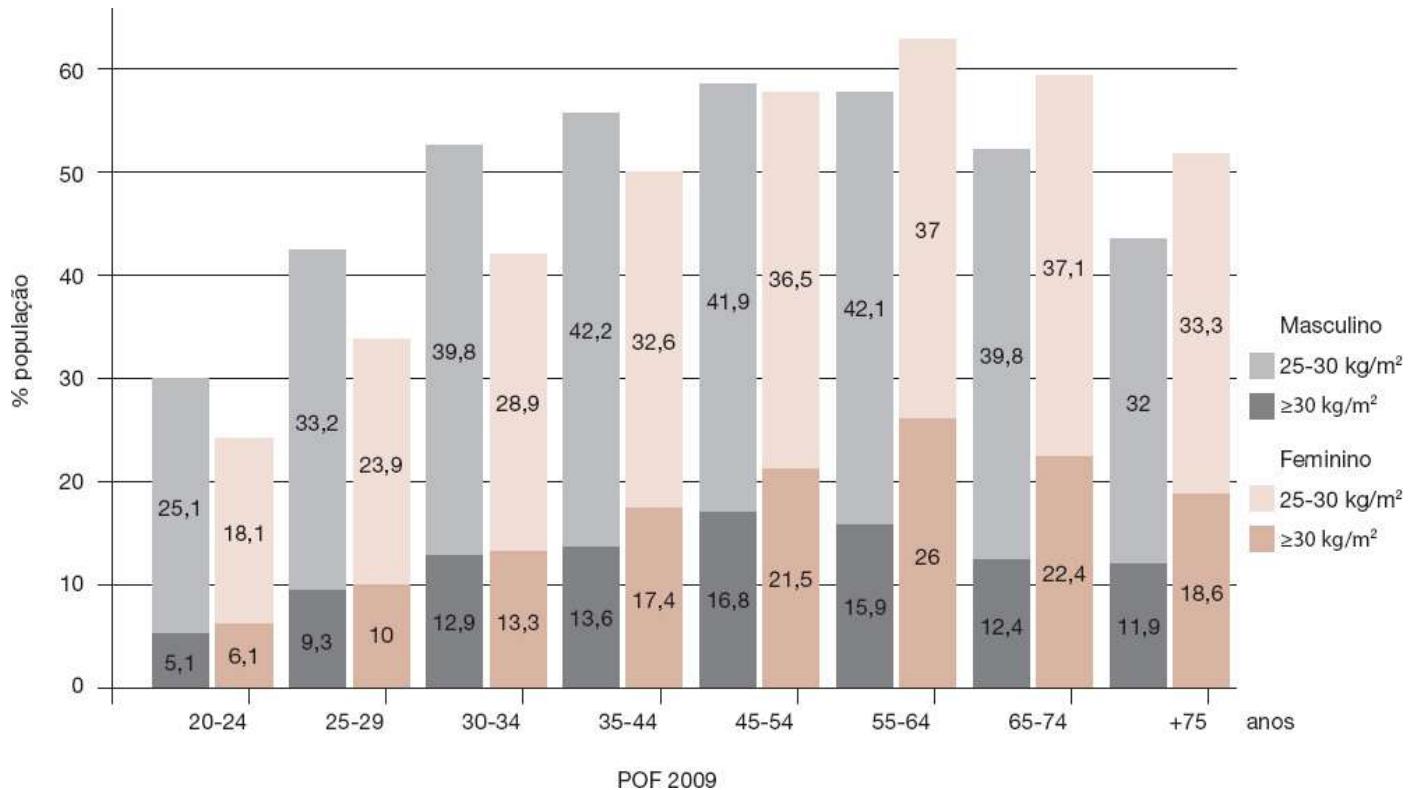


Figura 30.1 Prevalência de sobrepeso e obesidade segundo faixa etária e gênero, Brasil, 2008-2009. Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Índice d Preços. POF 2008–2009.

Envelhecimento e mudança de composição corporal

A composição corporal muda com o envelhecimento, há aumento da gordura corporal e diminuição da massa muscular e óssea. O peso corporal tende a aumentar, atingindo seu pico por volta dos 65 anos em homens e mais tarde em mulheres, e depois a decrescer, embora a variação encontrada seja discreta em estudos longitudinais com idosos saudáveis. Mesmo na ausência de mudança de peso, a proporção de gordura é maior e a distribuição tende a aumentar no compartimento visceral, acompanhada de aumento na circunferência de cintura (CC). Ocorre infiltração gordurosa na musculatura, o que piora a qualidade da circunferência (Tabela 30.1). A massa livre de gordura, dos 20 aos 70 anos, pode diminuir cerca de 40%. A variação da composição corporal também depende do nível de condicionamento físico: idosos menos condicionados tendem a perder mais peso, tanto de massa magra quanto de gordura. Dos 30 aos 70 anos, a altura diminui cerca de 3 cm em homens e 5 cm em mulheres, e, até os 80 anos, a diminuição chega a 5 cm em homens e 8 cm em mulheres, o que consequentemente poderia

provocar um aumento no índice de massa corporal (IMC) de até $1,5 \text{ kg/m}^2$ em homens e $2,5 \text{ kg/m}^2$ em mulheres, mesmo com mínima variação de peso.

Obesidade e incapacidade

A avaliação de funcionalidade é particularmente importante no público idoso. Estima-se que aproximadamente um quarto da população idosa no Brasil apresente dificuldades de locomoção. Dados do censo de 2000 mostraram que a ocorrência de incapacidade funcional em mobilidade física entre maiores de 60 anos nas capitais brasileiras era mais comum em mulheres e aumentava progressivamente com a idade, e variava desde 15,8% em homens, em São Paulo (SP), até 38,5% em mulheres, em Palmas (TO). Além disso, a distribuição regional está relacionada com o desenvolvimento socioeconômico local.

Dados do estudo SABE (Saúde, Bem-estar e Envelhecimento na América Latina Caribe), colhidos entre 1999 e 2000, mostravam *odds ratio* para limitação em atividades básicas de vida diária de 1,63 associada a $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ e menor risco de limitação funcional para aqueles com IMC entre 25 e 30 kg/m^2 .

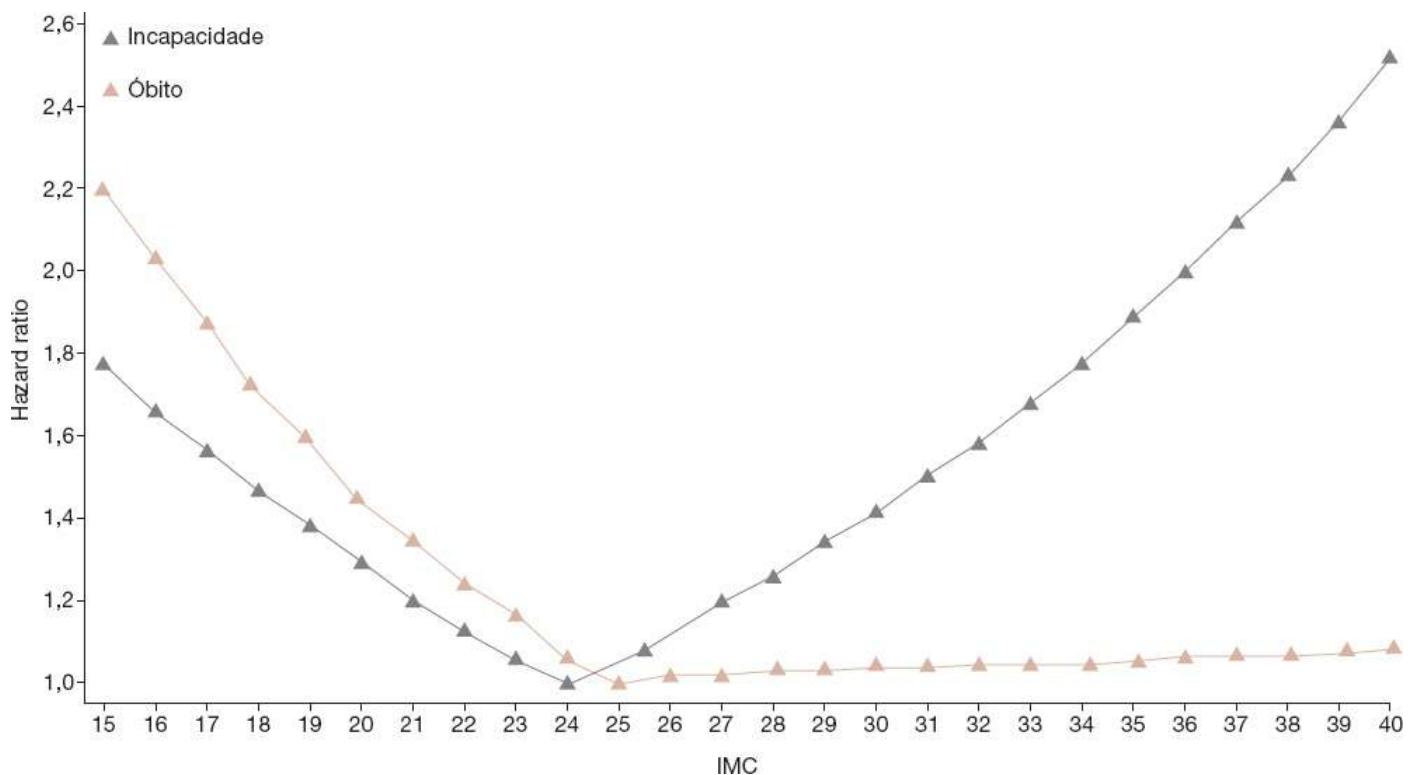


Figura 30.2 Risco relativo de ocorrência de incapacidade ou morte em sete anos de

acompanhamento de idosos americanos, segundo IMC inicial, modelo ajustado para comorbidades, excluindo tabagistas e óbitos precoces. Adaptada de Al Snih *et al.*, 2007.

Tabela 30.1 Efeitos da obesidade e do envelhecimento na distribuição de gordura corporal.

Subcompartimentos	Efeitos	
	Obesidade	Envelhecimento
Subcutâneo	67,1%	+
Intramuscular	12,2%	+
Visceral	20,7%	+
Abdominal	18,9%	+
Intrapерitoneal	13,5%	
Retroperitoneal	5,4%	
Torácico	1,8%	+

Adaptada de Zamboni *et al.*, 2005.

O EPESE (*Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly*) incluiu mais de 12 mil idosos residentes na comunidade nos EUA, observados por sete anos, e avaliou o surgimento de incapacidade ou óbito. O IMC de menor risco para incapacidade foi 24 kg/m², para óbito variou de 27,2 kg/m², em modelo ajustado para comorbidades, a 25,1 kg/m², em modelo que excluiu fumantes e óbito nos primeiros dois anos de seguimento (Figura 30.2). Para homens, a expectativa de vida total e a expectativa de vida livre de incapacidade foram maiores para indivíduos com IMC entre 25 e 30 kg/m². Para mulheres, a expectativa de vida total foi maior entre aquelas com IMC entre 30 e 35 kg/m², enquanto a expectativa de vida livre de incapacidade foi maior para aquelas com IMC entre 25 e 30 kg/m². A proporção de tempo de vida livre de incapacidade em relação ao tempo de vida total cai bruscamente para aqueles com IMC ≥ 30 kg/m², e essa associação é mais marcante em mulheres (Figura 30.3).

O impacto funcional da obesidade é acumulativo: pessoas com sobrepeso ou obesidade na idade adulta têm o risco de limitação de mobilidade aumentado na velhice, que é maior quando o início da obesidade é precoce, e o risco em parte

permanece, mesmo quando há perda de peso mais tardia na idade adulta. Mesmo idosos obesos que alcançam de 70 a 79 anos com mobilidade normal apresentam maior incidência de limitação funcional, principalmente aqueles com menor força muscular (Figura 30.4). A ocorrência de dor crônica, aumentada principalmente entre mulheres obesas, acentua o risco de incapacidade. Após os 80 anos, entretanto, essas diferenças são atenuadas. A perda intencional de peso, por sua vez, pode provocar melhora da capacidade funcional, velocidade de marcha, força e equilíbrio em idosos obesos.

► Obesidade e institucionalização

A internação de um idoso em uma instituição de longa permanência (ILP), também conhecida como asilo, frequentemente é um evento que sucede a perda da independência funcional. A proporção de obesos entre as novas admissões em ILPs nos EUA está aumentando e, embora não tenhamos dados oficiais, espera-se tendência semelhante no Brasil. Sabe-se que, em relação ao não obeso, em média o obeso é admitido com menor idade, maior número de comorbidades e maior dependência de terceiros para executar atividades básicas de vida diária, como sair da cama, caminhar no quarto, vestir-se e tomar banho (*odds ratio* em relação a não obesos é de 1,18 a 1,70). Indivíduos com IMC ≥ 35 , idosos com sobrepeso que ganham peso e idosos obesos ou não que perdem peso evoluem com maior risco de institucionalização.

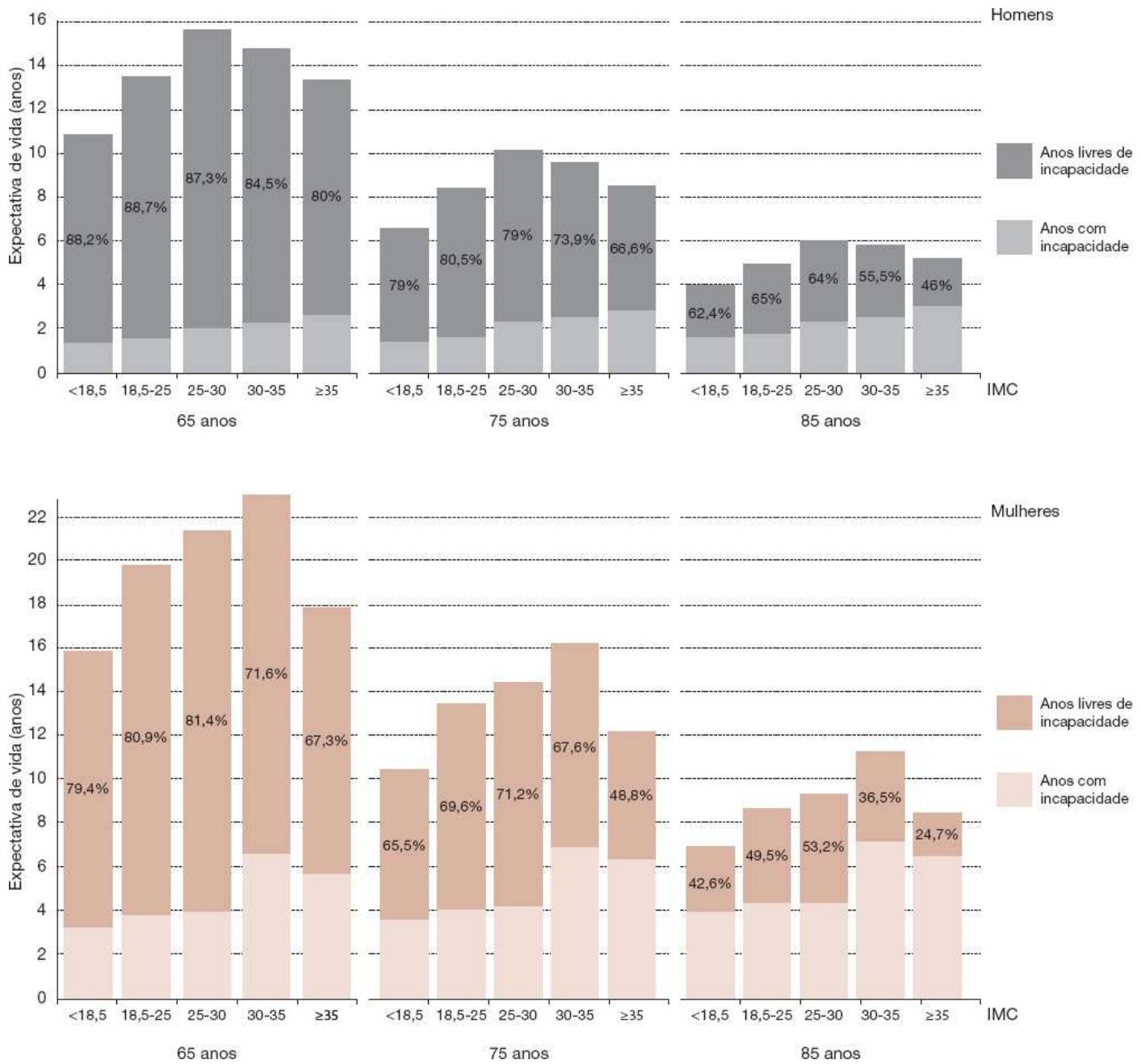


Figura 30.3 Anos de expectativa de vida com e sem incapacidade e porcentagem de tempo de vida livre de incapacidade, estimados segundo idade e IMC iniciais (1982-1983), por sexo, nos EUA. Adaptada de Al Snih *et al.*, 2007.

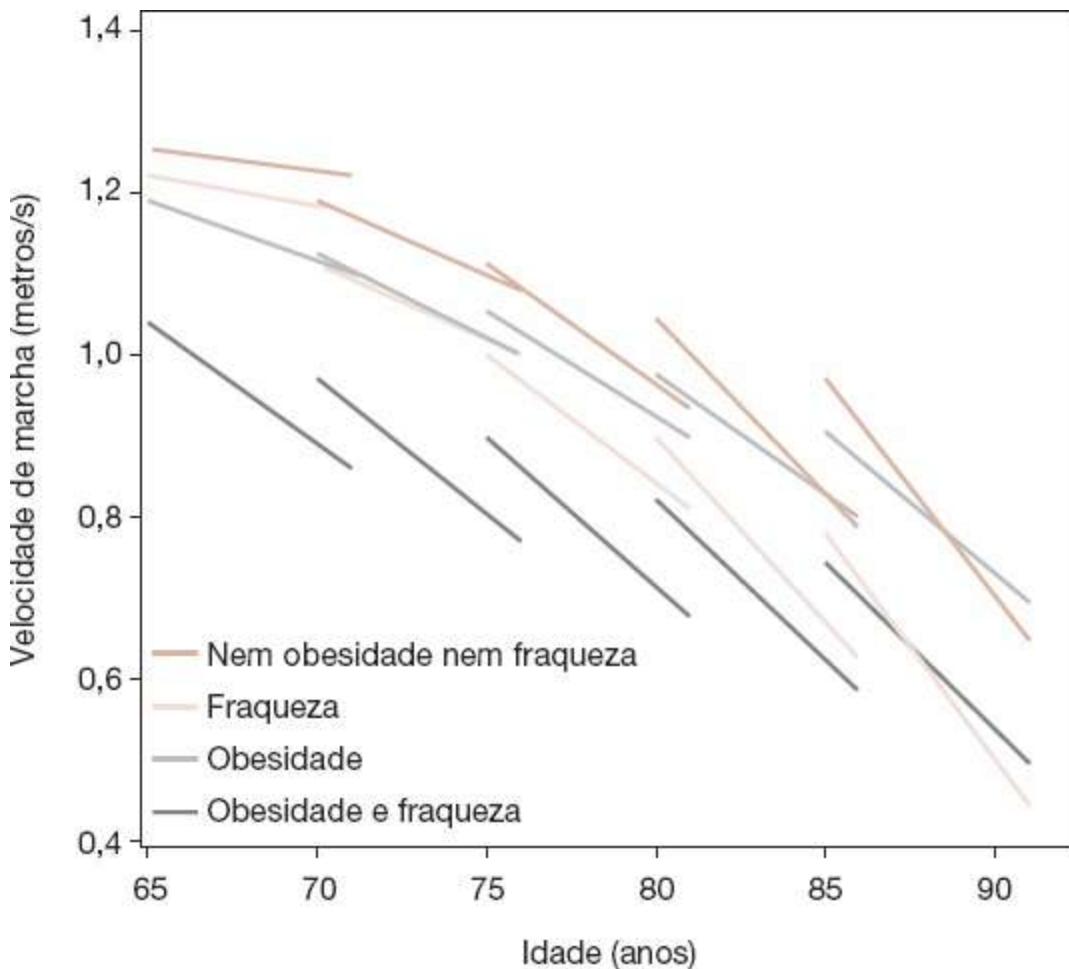


Figura 30.4 Mudança longitudinal (em seis anos) em velocidade de marcha dos 65 aos 85 anos, de acordo com a ocorrência ou não de obesidade e fraqueza muscular. Adaptada de Stenholm *et al.*, 2009.

Sabe-se que a mortalidade em ILPs é maior que na população em geral, por tratar-se normalmente de população frágil e com alto índice de comorbidades. Estudos relacionando obesidade e risco de mortalidade em ILPs ainda são controversos, mas é comum maior IMC estar relacionado com maior sobrevida, exceto para os muito obesos e durante o período inicial após a admissão.

► Obesidade, fragilidade e sarcopenia

A fragilidade tem sido descrita como uma síndrome associada ao envelhecimento e caracterizada por queda da reserva funcional e prejuízo na capacidade adaptativa, resultante do declínio de múltiplos sistemas, que causam aumento da vulnerabilidade.

Embora o baixo peso e a perda de peso não intencional sejam frequentemente considerados fatores de risco para fragilidade, pesquisas recentes têm demonstrado risco também associado à obesidade, particularmente o seu componente visceral (Figura 30.5), e à presença concomitante de sarcopenia, definida como uma síndrome caracterizada por perda progressiva e generalizada de força e massa muscular, que aumenta risco de incapacidade física, má qualidade de vida e morte.

A obesidade sarcopênica ocorre com a combinação de adiposidade corporal aumentada e diminuição de força e massa muscular. Sarcopenia e obesidade reforçam-se mutuamente em diversos níveis, tanto comportamentais quanto biológicos: com o envelhecimento, o nível de atividade física diminui, o que reduz o estímulo trófico para o músculo e ao mesmo tempo favorece um balanço energético (BE) positivo e ganho de peso à custa de gordura. Além disso, a perda de massa muscular reduz a massa de tecido sensível à insulina, promovendo a resistência à insulina (RI), que, por sua vez, ocasiona a síndrome metabólica (SM) e a obesidade. Há infiltração gordurosa no músculo, diminuindo a sua qualidade. O aumento da gordura corporal provoca a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e outras adipocinas que colaboram para promover a RI, assim como potencializam um efeito catabólico direto no músculo, perpetuando o círculo vicioso. Além disso, a sobrecarga mecânica proporcionada pelo excesso de peso corporal potencializa o efeito deletério da sarcopenia na funcionalidade (Figura 30.6).

O consenso divulgado pelo European Working Group on Sarcopenia in Older People define sarcopenia na presença de: (1) massa muscular diminuída, somada a (2) força muscular diminuída e/ou (3) desempenho físico diminuído. Ainda não existe, entretanto, uma uniformidade em pontos de corte para obesidade sarcopênica. Um estudo utilizando 4.984 idosos participando no NHANES (1999/2004), com oito definições diferentes para obesidade sarcopênica, encontrou uma prevalência que variou de 4,4 a 84% em homens e de 3,6 a 94% em mulheres. Um critério sugerido por Janssen, que é de fácil reproduzibilidade clínica, pois depende de bioimpedância e tem boa correlação com incapacidade, encontrou em idosos americanos obesidade sarcopênica em 42,9% dos homens e 18,1% das mulheres. Utiliza-se IMME (índice de massa muscular esquelética (kg/m^2)) = $[((\text{altura})^2/\text{resistência (R)} * 0,401) + (\text{sexo} * 3,825) (\text{idade}-0,071)) + 5,102] / \text{altura}^2$, (sexo: homem = -1, mulher = 0). Classificam-se para mulheres, sarcopenia classe 1: IMME = de 5,76 a 6,75 kg/m^2 , sarcopenia classe

2: $\leq 5,75 \text{ kg/m}^2$ e obesidade: gordura corporal $\geq 38\%$. Classificam-se para homens: sarcopenia classe 1: IMME= de 8,51 a 10,75 kg/m², sarcopenia classe 2: $\leq 8,50 \text{ kg/m}^2$ e obesidade: gordura corporal $\geq 27\%$.

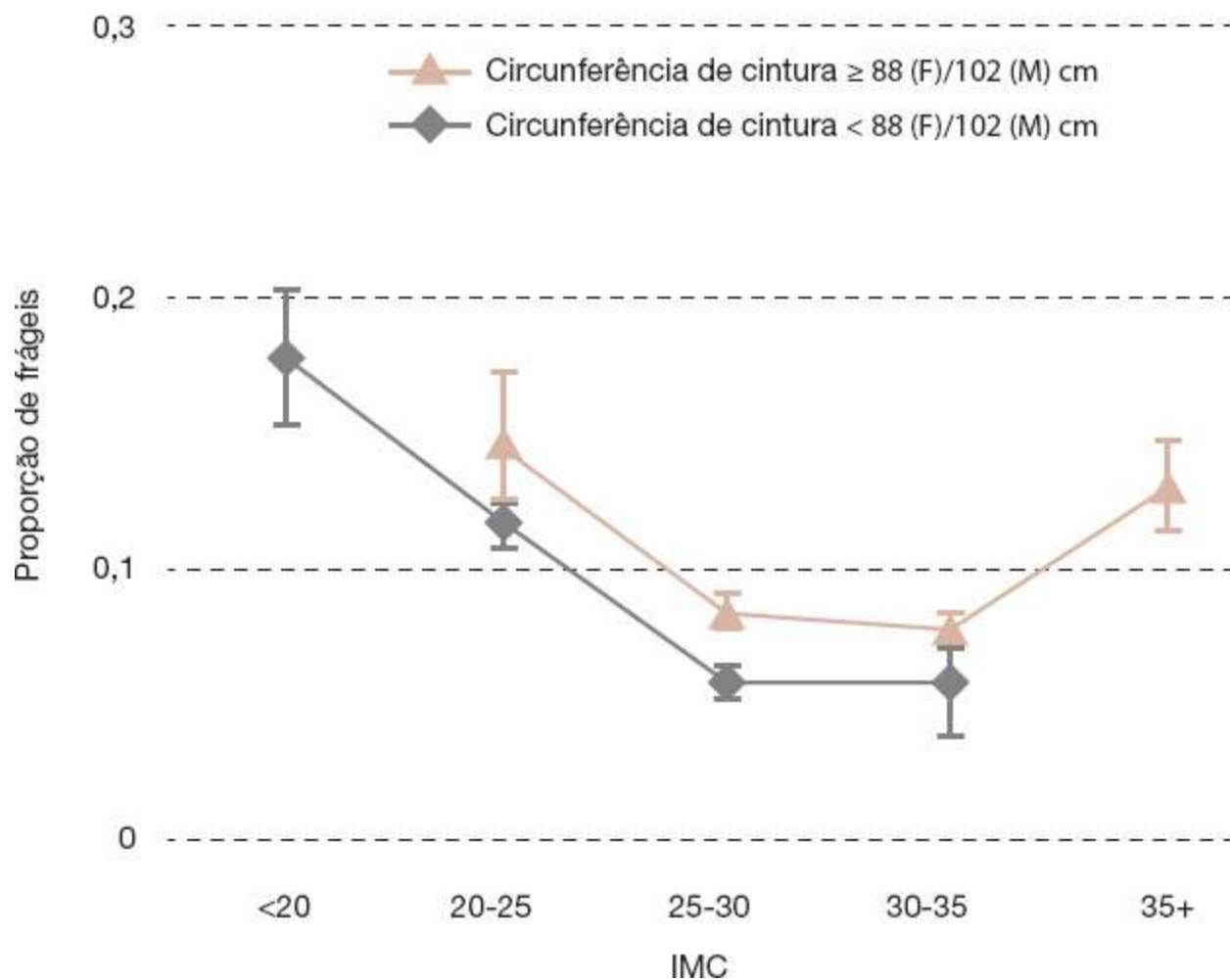


Figura 30.5 Proporção de idosos frágeis (critério de Fried) segundo IMC e CC (ajustada para idade, escolaridade, sexo e tabagismo). Adaptada de Hubbard *et al.*, 2010.

Para avaliação de força muscular, com dinamômetro, a força de preensão manual é considerada diminuída se abaixo de 30 kg em homens e de 20 kg em mulheres. Para avaliação de *performance*, pode-se testar a velocidade de marcha habitual, que é considerada diminuída se acima de 0,8 metro/segundo.

► Obesidade e comorbidades

A relação da obesidade com doenças metabólicas e cardiovasculares (DCV) já foi extensamente abordada em outros capítulos. Abordaremos duas doenças particularmente importantes em idosos.

■ *Osteoporose*

Classicamente se considera que a obesidade está associada a menor risco de osteoporose e de fraturas, justificado pelo aumento da carga mecânica sobre o esqueleto, pela maior produção de estrogênios pelos adipócitos com consequente redução da remodelação óssea, além da hiperinsulinemia, que pode estimular a formação óssea e induzir maior produção ovariana de esteroides sexuais e menor produção hepática da proteína que se liga aos hormônios sexuais (SHBG), levando a maior concentração sérica de estrogênios e androgênios. Uma metanálise incluindo dados de mais de 60 mil indivíduos mostrou que a relação entre IMC e risco de fraturas é mais importante para pacientes de baixo peso e, à medida que a faixa de IMC aumenta, essa relação não é linear. Quando se avaliou o risco de fratura ajustado para a densidade mineral óssea (DMO), o IMC só foi preditivo de fratura de quadril quando menor ou igual a 20 kg/m^2 (Figura 30.7). Além disso, a obesidade, embora diminua o risco de fratura de pelve e quadril, está associada ao risco de fraturas do tornozelo, da perna e do úmero proximal.

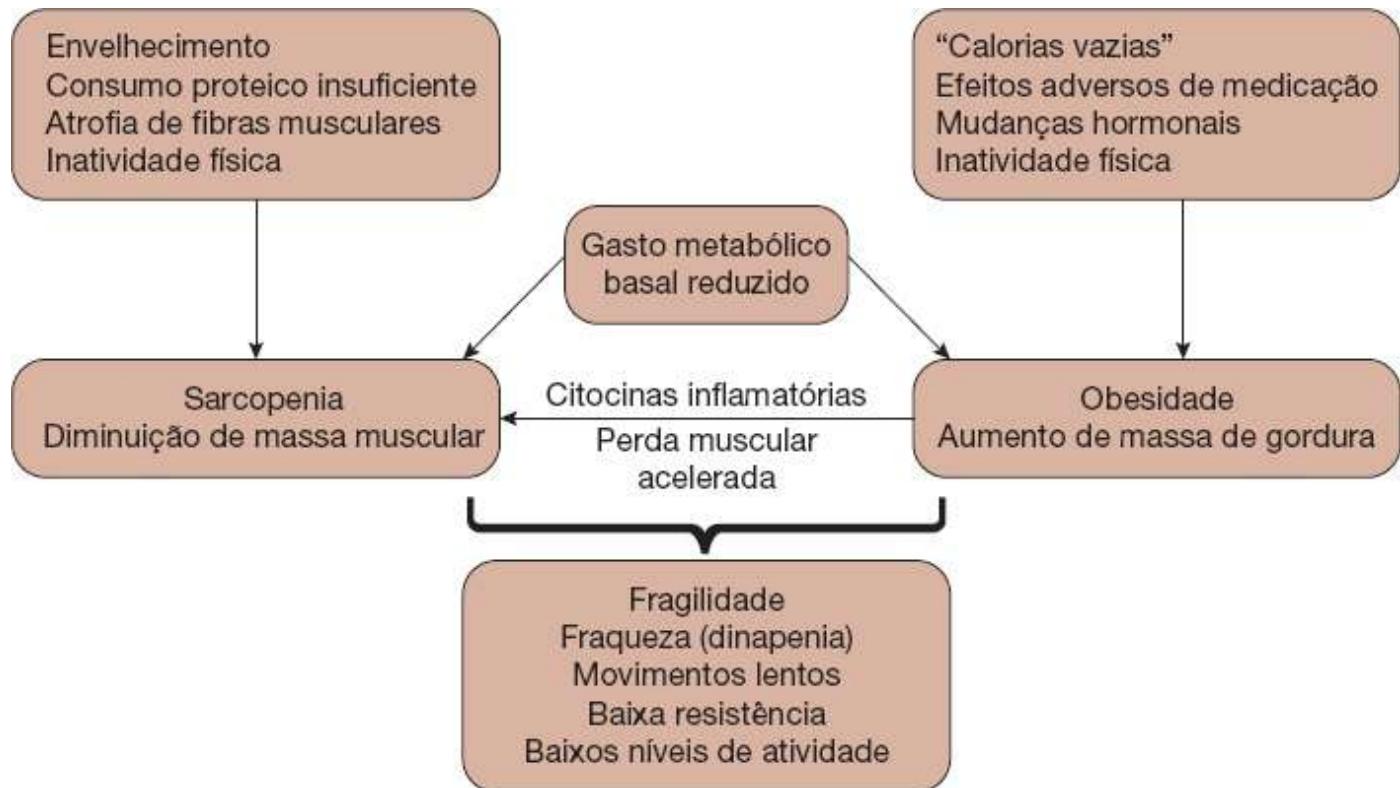


Figura 30.6 Mudança de composição corporal levando à obesidade sarcopênica. Adaptada de Jarosz e Bellar, 2009.

Entretanto, a relação entre densidade mineral óssea e obesidade ainda é controversa. Enquanto a maioria dos estudos encontra uma associação positiva entre a massa magra e a DMO, poucos mostram a gordura corporal como expressivo determinante da DMO. Em mulheres pós-menopausa, já foi demonstrado, após ajuste para tamanho corporal, que massa magra e gordura foram significativamente associadas à DMO, sendo a primeira mais forte preditora do que a última. Em homens, a associação positiva entre peso e força do fêmur proximal é explicada por massa magra, sugerindo que o efeito protetor do IMC na prevenção da fratura não é mediado pelo tecido adiposo, mas pela influência do aumento da massa muscular que acompanha a elevação do IMC. Outro estudo com chineses e caucasianos ($n = 6.477$) encontrou correlação positiva entre massa óssea e IMC, atribuindo mais ao efeito da massa magra, uma vez que, após estratificar os indivíduos por peso, foi encontrada uma relação inversa entre a massa óssea e a gordura corporal. Um recente estudo (cerca de 44,1 anos, IMC cerca de $35,8 \text{ kg/m}^2$) avaliando DMO em pacientes com sobre peso e obesos evidenciou que, para indivíduos com IMC entre 25 e 30 kg/m^2 , o efeito em

DMO foi neutro ou protetor e para os que têm IMC acima de 30 kg/m² foi associado a menor massa óssea do que o esperado para idade, com ocorrência de osteoporose, inclusive naqueles com IMC acima de 40 kg/m². Diversas hipóteses, que ainda carecem de comprovação, já foram levantadas para explicar esses achados: citocinas pró-inflamatórias, hiper cortisolismo, interferência da leptina no metabolismo ósseo, déficit de vitamina D (Figura 30.8).

Baixa concentração sérica de 25-hidroxivitamina D tem sido associada a diabetes, dislipidemia, hipertensão, DCV e obesidade. No *Osteoporotic Fractures in Men Study*, foi detectada deficiência de vitamina D (< 20 ng/ml) em 21% dos homens idosos com IMC abaixo de 25 kg/m², enquanto naqueles com IMC acima de 30 kg/m² foi detectada deficiência em 33,6% (Figura 30.9). Entre as possíveis causas da hipovitaminose D no obeso estão aumento da captação no tecido adiposo, baixa exposição solar, baixa liberação de vitamina D3 da pele para a circulação após exposição solar e baixo consumo dietético de cálcio e vitamina D. Já se demonstrou que, com suplemento de vitamina D, o aumento do nível de 25-hidroxivitamina D é inversamente proporcional ao IMC, o que significa que obesos provavelmente necessitam de doses maiores de vitamina D para atingirem níveis séricos desejáveis.

A perda de 10% do peso corporal leva a uma diminuição de 2 a 3% da DMO do quadril. Uma das maiores preocupações ao submeter um paciente idoso à perda de peso é a prevenção da perda concomitante de massa óssea que pode ocorrer mesmo na perda de peso não intencional.

■ *Demência, déficit cognitivo e obesidade*

Pesquisas mostram resultados conflitantes na relação entre peso e risco de demência: algumas mostram associação entre obesidade e demência, outras entre baixo peso e demência. Esse contraste pode ser provavelmente explicado pelo intervalo de tempo entre a avaliação de IMC e o diagnóstico de demência.

Vários estudos longitudinais mostram a obesidade na vida adulta como fator de risco para doença de Alzheimer (DA) entre idosos. Revisão sistemática sobre IMC e demência, que incluiu oito estudos longitudinais, com 28.697 participantes, mostrou um risco de demência significativamente aumentado com IMC elevado, após excluir da análise os pacientes que desenvolveram demência no início do seguimento. Essa

associação foi mais forte em estudos que seguiram pacientes mais jovens e por mais tempo e foi mais expressiva entre mulheres do que entre homens.

Outros estudos mostram a associação contrária: o estudo PAQUID acompanhou mais de 3 mil indivíduos por oito anos e demonstrou que aqueles com IMC < 21 apresentavam maior risco de demência do que aqueles com IMC entre 23 e 26. É comum o quadro clínico da DA ser precedido por perda de peso em até 10 anos, e pacientes com DA sem um déficit óbvio em consumo perdem em média 20% mais peso do que idosos sem demência. Isso justifica parcialmente que estudos que acessam apenas o peso ou IMC na época do diagnóstico da demência não mostrem a mesma associação entre IMC e declínio cognitivo.

Diversos estudos entre indivíduos sem demência já demonstraram associação entre maior IMC e pior desempenho cognitivo, particularmente em testes de desempenho executivo e memória, e também maior declínio no desempenho ao longo de anos de seguimento.

Estudos de neuroimagem em seres humanos mostram que o IMC está inversamente associado ao fluxo sanguíneo cerebral. Já se demonstrou maior IMC correlacionado a menor volume cerebral, atrofia temporal e diminuição de substância cinzenta.

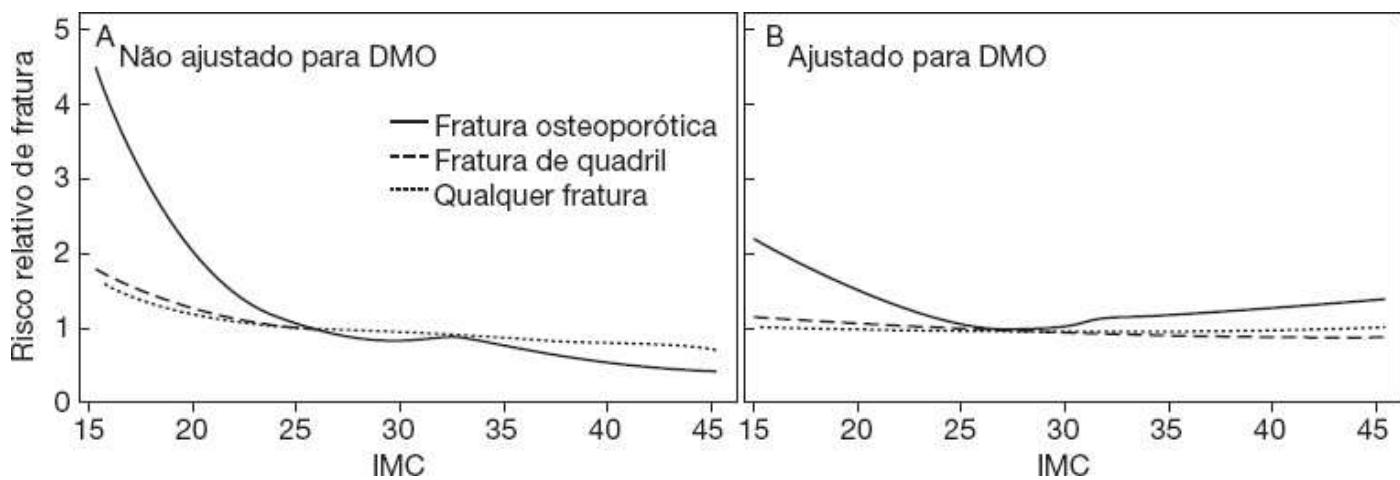


Figura 30.7 Risco relativo de fratura segundo o IMC, considerando como referência de 25 kg/m^2 , ajustado (B) e não ajustado (A) para densidade mineral óssea (DMO)
Adaptada de De Laet C *et al.*, 2005.

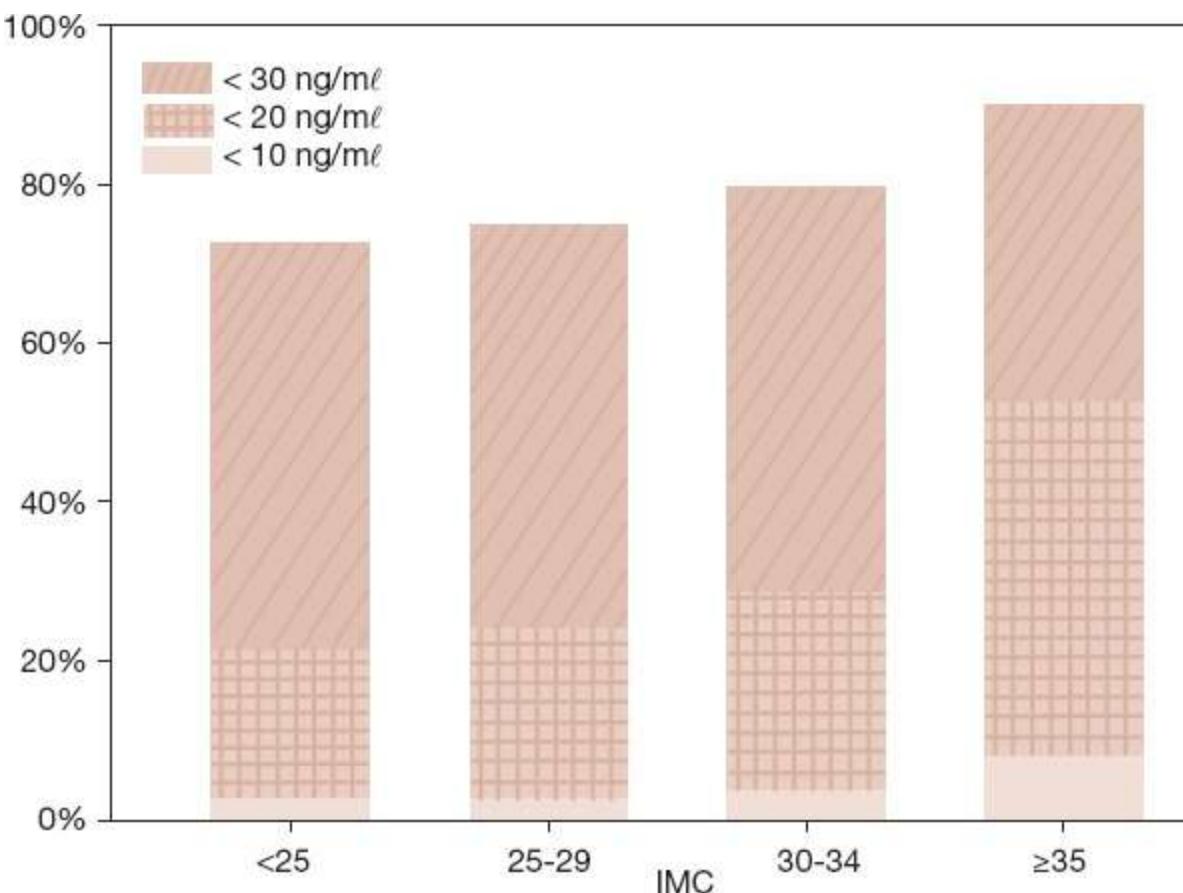


Figura 30.8 Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D em homens idosos, por categoria de IMC. Adaptado de Orwoll, 2009.

A obesidade está diretamente relacionada com alterações nas funções endócrinas e metabólicas do tecido adiposo. Em indivíduos obesos, esse tecido diminui a produção de adiponectina, que apresenta ação anti-inflamatória, e aumenta a capacidade de síntese de moléculas com ação pró-inflamatória, como a proteína C reativa (PCR), o TNF- α , a IL-6, a leptina, a enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), o fator de transformação do crescimento, beta (TGF- β), a proteína quimiotática para monócitos (MCP-1), a molécula de adesão intracelular solúvel (sICAM), o angiotensinogênio, o inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1).

A leptina é uma importante adipocina; sua secreção tem relação com a quantidade de adipócitos, ela é transportada ativamente através da barreira hematencefálica e participa da regulação de ingestão alimentar e peso corporal por meio de ativação de receptores hipotalâmicos. Sabe-se que a deficiência de leptina pode levar à obesidade de início precoce; contudo, a maioria dos obesos apresenta resistência à ação da

leptina. Além disso, receptores de leptina também são expressos em regiões do sistema nervoso central não relacionadas com a homeostase. No hipocampo, área do cérebro envolvida na aprendizagem e na memória, constatou-se que a leptina facilita a indução de plasticidade sináptica. A leptina converte potencialização da transmissão sináptica a curto prazo em potencialização a longo prazo. O mecanismo subjacente a esse efeito envolve a facilitação da função do receptor do N-metil-D-aspartato (NMDA), pois a leptina aumenta rapidamente o cálcio intracelular induzido por NMDA. A disfunção desse processo pode contribuir para o déficit cognitivo associado ao diabetes e à obesidade. A leptina pode reduzir o peptídio A β extracelular, bloqueando a ação da B-secretase e aumentando a recaptAÇÃO por endocitose dependente de apolipoproteína E (ApoE). Além disso, a leptina parece promover a fosforilação (e desativação) de glicogênio sintase-quinase beta (GSK-3 β), o principal responsável pela hiperfosforilação da proteína tau. Um estudo com ratos obesos com deficiência no receptor de leptina mostrou melhora de memória com uso de leptina intra-hipocampal. Em estudos longitudinais, altos níveis de leptina foram associados a menor risco de demência e volume cerebral maior nos quatro a oito anos seguintes. Por outro lado, estudo com ressonância em idosos mostrou que aqueles com níveis mais altos de leptina plasmática (obesos) tinham maior atrofia cerebral global. O nível plasmático de leptina pode não ser uma boa medida para estimar a leptina cerebral, pois ela depende de transporte ativo para ultrapassar a barreira hematencefálica e obesos frequentemente possuem resistência central à leptina. No líquor de pacientes com DA e no tecido hipocampal há aumento nos níveis de leptina; entretanto, há diminuição de receptores de leptina, o que mostra uma desregulação nessa sinalização.

► **Adiponectina.** É uma adipocina cuja produção se correlaciona inversamente à massa de gordura e que possui atividade anti-inflamatória, antiangiogênica, antiaterogênica e vasodilatadora, além de ter ação central em regulação de homeostase energética. Tem receptores em hipocampo e parece ter efeito neuroprotetor mediado por ativação de AMPK (proteinoquinase ativada por adenosina monofosfato) e pela supressão de NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), diminuindo a toxicidade neuronal do peptídio AB. Estudos associando níveis de adiponectina e progressão para demência ainda têm apresentado resultados contraditórios; entre homens, baixos níveis de adiponectina plasmática já foram associados a

comprometimento cognitivo, mas outro estudo mostrava maiores níveis de adiponectina no plasma e no liquor em indivíduos com comprometimento cognitivo, quando comparados ao grupo de controle.

A ghrelina é um hormônio produzido pelo estômago e que auxilia na promoção de sensações de fome, mas, além disso, estudos vêm mostrando que pode afetar a cognição. Injeção intraventricular de ghrelina melhorou a memória em cobaias, com um efeito dose-dependente. Constatou-se que a ghrelina circulante liga-se a neurônios da formação hipocampal, promovendo geração da potenciação de longo prazo. Os níveis de ghrelina no cérebro são alterados em pacientes com DA, o que sugere que as mudanças no sistema de sinalização da ghrelina podem de fato contribuir para a fisiopatologia da doença.

A obesidade é conhecida como fator de risco para hipertensão arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, DCV, apneia do sono, que, independentemente, também aumentam o risco para demência.

Estudos longitudinais têm mostrado que hipercolesterolemia diagnosticada no adulto pode aumentar o risco de demência, DA e demência vascular, porém, como o colesterol pode cair nos estágios iniciais da demência, essa associação é enfraquecida. O efeito da hipercolesterolemia na demência pode ainda ser modulado pelo genótipo da ApoE.

A relação entre hipertensão arterial e demência ainda é controversa e aparentemente não é linear, com alguns estudos mostrando uma associação em “U”, com risco aumentado tanto para valores mais altos como para mais baixos de pressão. Outros estudos relacionaram mudanças em pressão arterial ao longo do tempo e uso de anti-hipertensivos com DA. Já foi demonstrado que em adultos jovens níveis mais altos de pressão arterial foram relacionados com pior desempenho cognitivo.

Diabetes aumenta o risco de DA em 1,5 a 2 vezes, de demência vascular em 2 a 2,5 vezes, e risco de déficit cognitivo, demência e de atrofia hipocampal já foi associado a maiores valores de glicemia mesmo em não diabéticos. Embora o risco aumentado de doença cerebrovascular seja uma explicação, parece não ser a única. Algumas outras explicações são: (1) glicotoxicidade: efeitos da hiperglicemia são mediados por influxo aumentado de glicose pelas vias do poliol e hexosamina, por distúrbios de vias de segundo mensageiro, por desequilíbrio entre geração e eliminação de espécies reativas

de oxigênio e por glicação avançada de proteínas funcionais e estruturais, causando mudanças microvasculares no cérebro; (2) hiperinsulinemia: receptores de insulina estão distribuídos no cérebro e em particular abundância no hipocampo e no córtex. Em pacientes com DA, o número de receptores de insulina está aumentado e a sinalização por meio desses receptores de insulina está prejudicada, o que poderia ser qualificado como resistência à insulina no sistema nervoso central (SNC). A insulina também afeta o metabolismo amiloide, o que aumenta a produção de A β e diminui sua depuração, levando-a a concorrer pela mesma enzima que promove sua proteólise, a IDE (enzima degradadora de insulina); (3) hipoglicemias: a ocorrência de hipoglicemias graves resultantes do tratamento do diabetes já foi associada a maior risco de demência; (4) estresse oxidativo: o aumento anormal de níveis de espécies reativas de oxigênio pode levar a disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, ambos associados a resistência à insulina e à DA. O estresse oxidativo provocado pelo A β é bloqueado por insulina, aparentemente por meio da ativação da AKT e prevenção da ativação anormal do receptor de NMDA; a disfunção de receptor de NMDA parece ter um papel no estresse oxidativo e na sinalização defeituosa da insulina na DA.

► **Inflamação subclínica.** A reação inflamatória ativada pela micróglia e pelos astrócitos é um importante elemento na patologia da DA, constitui uma resposta que é presumivelmente iniciada pelo A β ou por fibrilas amiloides e leva a aparecimento de marcadores pró-inflamatórios de superfície (CD 36, CD 49, CD45) e produção de interleucinas, citocinas pró-inflamatórias, como IL-1B, IL-6, IL-8 e TNF- α , interferonas, componentes do complemento e espécies reativas de oxigênio liberadas pela micróglia reativa. Os estudos com marcadores inflamatórios periféricos têm resultados variáveis; na metanálise de Koyama *et al.*, o aumento de proteína C reativa foi associado ao aumento de risco de 45% de demência por todas as causas e 21% por DA; já a IL-6 aumentada foi associada a um crescimento de 32% no risco de demência.

A síndrome da apneia do sono (SAOS) pode afetar estrutura (diminuição de corpos mamilares) e metabolismo cerebral, além de aumentar resistência ao fluxo vascular. Estudo de ressonância funcional mostrou em testes de atenção e aprendizado uma ativação compensatória em regiões parietais e pré-frontais em pacientes com apneia. Modelos animais mostram a hipoxia intermitente provocando aumento de produção de Ab, fosforilação da proteína tau e de apoptose no hipocampo. A SAOS prejudica c

desempenho em atenção e concentração e, de modo mais limitado, afeta a memória e a função executiva. Carreadores da ApoE4 apresentam maior risco de SAOS, e o índice de apneia apresenta correlação a déficit de memória. Em um estudo longitudinal de base populacional em Taiwan, a ocorrência de SAOS aumentou o risco de um diagnóstico de demência nos cinco anos seguintes em seis vezes para homens de 50 a 59 anos e em 3,2 vezes para mulheres com 70 anos ou mais.

Diagnóstico da obesidade no idoso

Obesidade é definida como uma doença em que há excesso de gordura corporal de modo a causar danos à saúde. Como a medida da gordura corporal depende de métodos auxiliares, o IMC foi adotado como um substituto prático pela sua correlação com a adiposidade corporal, que também existe em idosos, embora seja modificada pelo processo de envelhecimento (Figura 30.9).

Existem diversas propostas de pontos de corte de IMC para definir obesidade em idosos. A definição prática dos pontos de corte de IMC para adultos que a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu em 1997 foi baseada em estudos populacionais prévios que mostravam correlação de IMC com morbidade e mortalidade. Embora não houvesse diferenciação segundo sexo ou etnia, seu uso rapidamente se disseminou tanto na avaliação clínica como na pesquisa, dada a praticidade de uso e a facilidade em estabelecer comparações.

Em idosos, além da mudança da composição corporal, também está alterado o risco relacionado com diferentes faixas de IMC, o que poderia justificar um ponto de corte diferenciado. Alguns estudos mostram que o risco relativo de morte associado ao IMC aumentado tem tendência a diminuir com o avançar da idade (Figura 30.10), chegando a haver um efeito protetor do sobrepeso e até da obesidade entre os muito idosos. Assim, o IMC associado à menor mortalidade é um pouco maior no idoso, quando comparado com adultos jovens. Há uma relação linear entre aumento de IMC e mortalidade até os 75 anos de idade, mas não depois. Uma hipótese para essa falta de correlação seria a curta expectativa de vida e a presença de múltiplas doenças servindo de confundidores em pacientes com idade avançada. Outra hipótese é que pessoas que chegaram a essa idade com excesso de peso seriam biologicamente menos predispostas às consequências cardiovasculares e metabólicas da obesidade, pois as mais predispostas

já teriam morrido. Existe, ainda, o chamado paradoxo da obesidade, um fenômeno de epidemiologia reversa que descreve as condições que antes do desenvolvimento de doenças aumentam seu risco de incidência e posteriormente podem diminuir seu risco de mortalidade. Um estudo recente em idosos que foram hospitalizados mostrou que dos pacientes com IMC < 30 que morreram sofreram maior perda de peso que os que não morreram, enquanto entre pacientes com IMC > 30 a relação foi inversa: os que morreram haviam apresentado maior ganho de peso que os que sobreviveram. A obesidade foi associada a menor mortalidade intra-hospitalar e pós-alta, mas também foi associada a melhor estado nutricional, capacidade funcional, menor reação de fase aguda, menor disfunção orgânica e menor incidência de doenças como demência, pneumonia, sepse ou câncer, e, quando esses fatores foram isolados, a obesidade não mostrava diminuição de risco independente. Além disso, óbito por muitas doenças como câncer, demência ou insuficiência cardíaca costuma ser precedido em meses ou anos por perda de peso. Assim, ainda que a obesidade aumente o risco da doença, esse efeito pode ser anulado nas curvas de mortalidade pela evolução de peso consequente à história natural da doença.

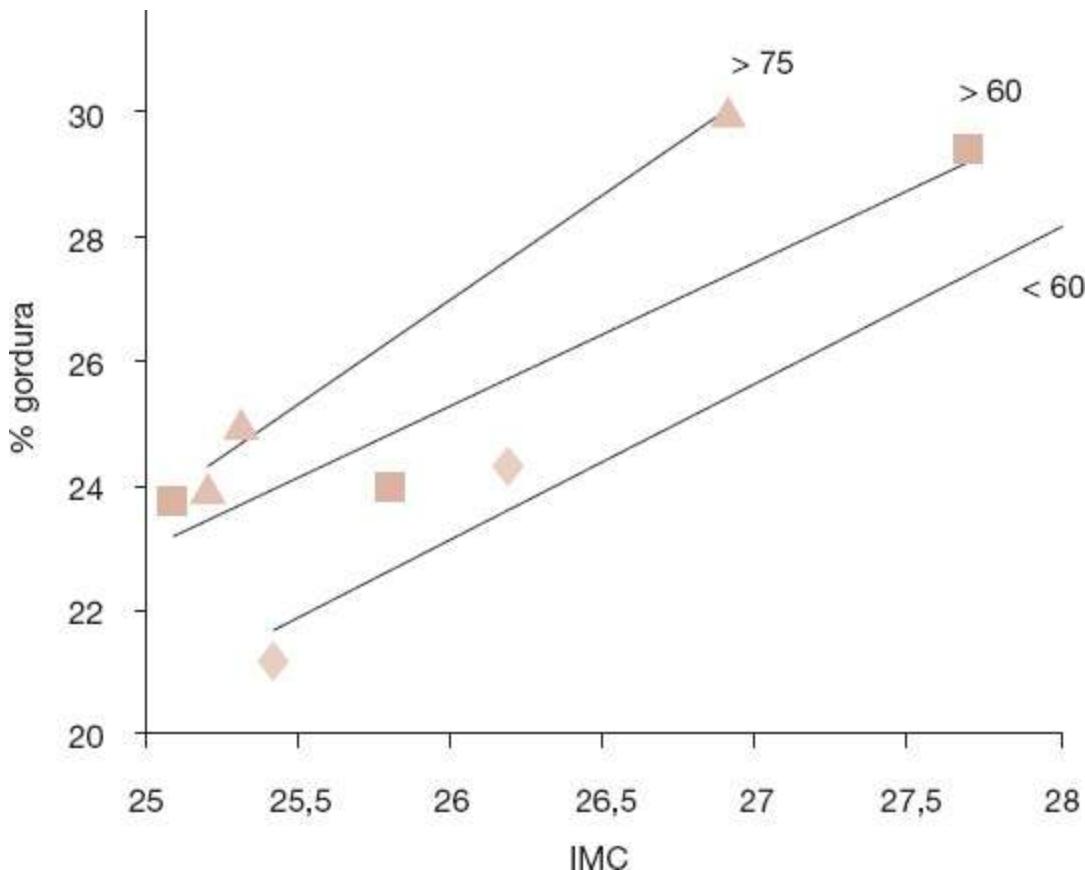


Figura 30.9 Relação entre IMC e porcentagem de gordura corporal, segundo faixa etária (menor que 60 anos, entre 60 e 75 anos e maior que 75 anos). Adaptada de Ritz, 2009.

Diversos pesquisadores tentaram determinar qual seria o IMC ideal para idosos por meio de estudos longitudinais que observaram correlação entre IMC, mortalidade e morbidade. Contudo, os resultados variam muito de acordo com o tempo de seguimento, o que era de se esperar, considerando que obesidade é uma doença que tem efeitos deletérios a médio e longo prazos. Além disso, há a conhecida interação de tabagismo com menor peso corporal, que funciona como viés em estudos que não isolam essa característica. Em estudo longitudinal incluindo quase dois milhões de noruegueses, inicialmente entre 20 e 74 anos, acompanhados entre 1963 e 2000, foi descrita uma curva J ou U correlacionando IMC e mortalidade, com menor risco de mortalidade para IMC 24 em homens e 25,7 em mulheres entre 70 e 74 anos.

O Ministério da Saúde no Brasil adota como limite de sobrepeso em idosos IMC ≥ 27 e eutrofia IMC de 22 até 26,9, com base em referência publicada em 1994 pela Associação Americana Dietética. A Organização Pan-Americana de Saúde definiu em 2001, para uso no estudo SABE, pré-obesidade como IMC de 28 até 29,9 e IMC ≥ 30 como obesidade, e considerou peso normal IMC entre 23 e 28. Apesar dos diversos pontos de corte para eutrofia e sobrepeso em idosos, a maioria das pesquisas clínicas em idosos ainda utiliza o IMC de 30 como limite.

Além do IMC, outras medidas antropométricas são utilizadas na avaliação nutricional de idosos. Quanto à porcentagem de gordura corporal, considera-se que valores iguais ou maiores que 33 a 35% para mulheres e de 25 a 28% para homens caracterizem presença de obesidade. A correlação entre gordura corporal e três medidas antropométricas (IMC, circunferência abdominal [CA] e relação cintura-quadril [RCQ]) diminui com o envelhecimento, mas mantém-se clinicamente significativa. CA e IMC, assim como em adultos jovens, associam-se a risco cardiovascular (RCV). Não estão estabelecidos pontos de corte específicos para idosos quanto à CC ou quadril.

Tratamento da obesidade em idosos

Ainda é controverso na literatura se é seguro promover a perda de peso em idosos, havendo autores que advogam que a manutenção de peso seria desejável, mesmo em obesos, pois a perda de peso estaria associada a aumento de risco de mortalidade. Um importante viés desses estudos, entretanto, é a dificuldade em distinguir perda de peso intencional de não intencional. Uma recente revisão de literatura observou que a manutenção de peso seria benéfica para idosos que se tornaram obesos após os 65 anos e que o emagrecimento seria mais interessante para pacientes com histórico mais longo de obesidade. Ao menos dois ensaios clínicos, o ADAPT (*Arthritis, Diet and Activity Promotion Trial*) e o TONE (*Trial of Nonpharmacologic interventions in the Elderly*), mostraram que a randomização para perda intencional de peso poderia diminuir a longo prazo o risco de mortalidade em idosos, porém foram *trials* cujos objetivos primários eram outros, então essa conclusão não pode ser extrapolada para todos os idosos.

Os objetivos do tratamento da obesidade podem variar segundo os grupos etários: em jovens a prevenção de complicações médicas e diminuição de risco de mortalidade podem ser primordiais, em idosos busca-se o aumento da sobrevida livre de incapacidade e a melhora da qualidade de vida. Ao avaliar pacientes idosos em busca de tratamento para obesidade, é importante acessar quais são suas próprias motivações: frequentemente a questão estética da obesidade é secundária, enquanto o controle de dores osteoarticulares é primordial. É essencial pesquisar seu perfil de multimorbididades e dependência funcional.

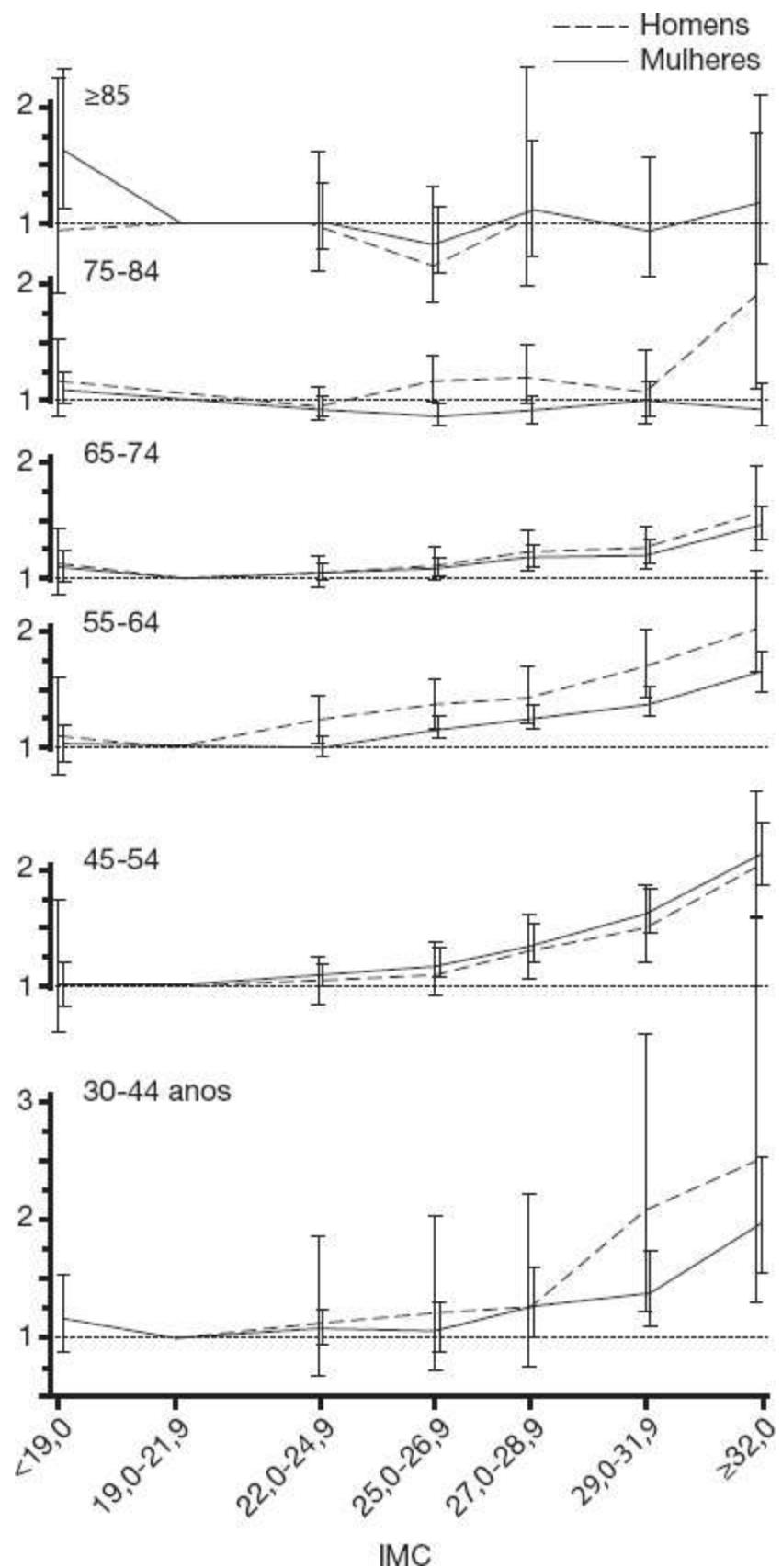


Figura 30.10 Risco relativo de morte por qualquer causa segundo faixa etária, IMC e sexo em não fumantes (ajustado para idade, escolaridade, atividade física e consumo de

álcool; categoria de referência IMC 19 a 21,9), (*American Cancer Society's Cancer Prevention Study*). Adaptado de Stevens J, 1998.

A presença de osteoporose deve ser pesquisada com densitometria óssea, e, se necessário, deve-se instituir tratamento específico. A dosagem de 25-hidroxicolecalciferol deve ser lembrada, já que a prevalência de déficit de vitamina D é maior entre obesos. Deve ser feita ainda, desde que não haja contraindicações, suplementação de cálcio e vitamina D para alcançar níveis recomendados para idade (1.000 U de vitamina D3 e 1.200 a 1.500 mg de cálcio). Considerando o risco de sarcopenia, a presença de atividade física programada é ainda mais importante no tratamento.

Tratamentos específicos para obesidade, farmacológicos ou não, serão discutidos em outras seções desta obra. É importante destacar, entretanto, mais algumas particularidades: idosos, tanto ou mais do que jovens, são capazes de aderir a programas de modificação de estilo de vida. A flexibilidade de horários proporcionada pela aposentadoria com frequência facilita o engajamento em programas de atividade física. A limitação econômica, porém, também é frequente, e deve ser lembrada no momento de sugerir adaptações dietéticas e prescrições de medicamentos. O uso de polifarmácia é comum entre idosos, e, embora não se impeça que se use medicação específica para obesidade, deve ser observado com cuidado o risco de interação medicamentosa.

Considerações finais

Obesidade e envelhecimento são duas das questões mais desafiadoras da saúde pública atual, particularmente em países em desenvolvimento, que passam por uma transição demográfica e nutricional. Estratégias para o diagnóstico, manejo e prevenção precisam ser aprimoradas, tanto por pesquisas clínicas como por políticas públicas.

Bibliografia recomendada

Al Snih S, Graham JE, Kuo YF, Goodwin JS, Markides KS, Ottenbacher KJ. Obesity and disability: relation among older adults living in Latin America and the Caribbean. Am J Epidemiol. 2010; 171(12):1282-8.

A1 Snih S, Ottenbacher KJ, Markides KS, Kuo YF, Eschbach K, Goodwin JS. The effect of obesity on disability vs mortality in older Americans. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):774-80.

Batsis JA, Mackenzie TA, Barre LK, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Sep;68(9):1001-7. doi: 10.1038/ejcn.2014.117.

Chan KH, Lam KS, Cheng OY, Kwan JS, Ho PW, Cheng KK et al. Adiponectin is protective against oxidative stress induced cytotoxicity in amyloid-beta neurotoxicity. *PLoS One.* 2012;7(12):e52354. doi:10.1371/journal.pone.0052354.

Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age ageing.* 2010.

Darmon P. Intentional weight loss in older adults: useful or wasting disease generating strategy? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013 May;16(3):284-9. doi:10.1097/MCO.0b013e32835 f503 f.

De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a metaanalysis. *Osteoporos Int.* 2005; 16(11):1330-8. Epub 2005.

Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB et al. Health, aging and body composition study. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(5):769-74.

Fowler-Brown A, Wee CC, Marcantonio E, Ngo L, Leveille S. The mediating effect of chronic pain on the relationship between obesity and physical function and disability in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Dec;61(12):2079-86. doi: 10.1111/jgs.12512.

Gorospe CE, Dave JK. The risk of dementia with increased body mass index. *Age and Ageing.* 2007; 36:23-9.

Greco EA, Fornari R, Rossi F, Santiemma V, Prossomariti G, Annoscia C et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(6):817-20.

Ho-Pham LT, Nguyen ND, Lai TQ, Nguyen TV. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2010; 26;11:59.

Horie NC. Mudança cognitiva em obesos com comprometimento cognitivo leve submetidos à perda intencional de peso. 2014. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2014.

- Horie NC, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Long-term pharmacotherapy for obesity in elderly patients. *Drugs Aging*. 2010; 27(6):1-10.
- Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K. Frailty, body mass index, an abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65(4):377-81.
- Jarosz PA, Bellar A. Sarcopenic obesity: an emerging cause of frailty in older adults. *Geriatr Nurs*. 2009 Jan-Feb;30(1):64-70.
- Koster A, Visser M, Simonsick EM, Yu B, Allison DB, Newman AB *et al*. Body composition study. Association between fitness and changes in body composition and muscle strength. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(2):219-26.
- Koyama A, O'Brien J, Weuve J, Blacker D, Metti AL, Yaffe K. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Apr; 68(4):433-40.
- Lissner L, Bengtsson C, Björkelund C, Skoog I. A 24-year follow up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology*. 2004; 63(10):1876-81.
- Martín-Ponce E, Santolaria F, Alemán-Valls MR, González-Reimers E, Martínez-Rier A, Rodríguez-Gaspar Met *et al*. Factors involved in the paradox of reverse epidemiology. *Clin Nutr*. 2010; 29(4):501-6.
- Ministério da Saúde (BR). Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: Vigitel 2013. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Nourhashemi F, Deschamps V, Larrieu S *et al*. Body mass index and incidence of dementia. The PAQUID Study. *Neurology*. 2003; 60:117-9.
- Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, Lambert L, Holton KF, Hoffman AR *et al*. Osteoporotic fractures in men (MrOS) study group. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(4):1214-22.
- Ritz P. Editorial: Obesity in the elderly: Should we be using new diagnostic criteria? *J Nutr Health Aging*. 2009; 13(3):168-9.
- Selim M, Jones R, Novak P, Zhao P, Novak V. The effects of body mass index on cerebral blood flow velocity. *Clin Auton Res*. 2008; 18(6):331-8.
- Shea MK, Nicklas BJ, Houston DK, Miller ME, Davis CC, Kitzman DW *et al*. The effect of intentional weight loss on all-cause mortality in older adults: results of a randomized controlled weight-loss trial. *Am J Clin Nutr*. 2011 Sep;94(3):839-46. doi: 10.3945/ajcn.110.006379.
- Stenholm S, Alley D, Bandinelli S, Griswold ME, Koskinen S, Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L. The effect of obesity combined with low muscle strength on decline in mobility in older persons: results from the InCHIANTI study. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Jun;33(6):635-44. doi: 10.1038/ijo.2009.62.

- Taki Y, Kinomura S, Sato K, Inoue K, Goto R, Okada *et al.* Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals. *Obesity*. 2008; 16:119-24.
- Tangney CC, Li H, Wang Y, Barnes L, Schneider JA, Bennett DA, Morris MC. Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology*. 2014; 83(16):1410-6.
- Vahanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hanninen T, Soininen *et al.* Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology*. 2006; 67(5):843-47.
- Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. American Society for Nutrition NAASO. The Obesity Society. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Obes Res*. 2005; 13(11):1849-63.
- Ward MA, Carlsson CM, Trivedi MA, Sager MA, Johnson SC. The effect of body mass index on global brain volume in middleaged adults: a cross sectional study. *BMC Neurol*. 2005; 5:23.
- Waters DL, Ward AL, Villareal DT. Weight loss in obese adults 65years and older: a review of the controversy. *Exp Gerontol*. 2013 Oct; 48(10):1054-61. doi:10.1016/j.exger.2013.02.005.
- Watts NB; GLOW investigators. Insights from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Jul;10(7):412-22 doi:10.1038/nrendo.2014.55.
- Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*. 2005; 330(7504):1360.
- Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, Harris TB, Meigs JB, Di Francesco V *et al.* Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29(9):1011-29.
- Zanandrea V, Barreto de Souto P, Cesari M, Vellas B, Rolland Y. Obesity and nursing home: a review and an update. *Clin Nutr*. 2013 Oct; 32(5):679-85. doi:10.1016/j.clnu.2013.05.008.
- Zhao L, Liu Y, Liu P, Hamilton J, Recker R, Deng H. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:1640-6.



PARTE 4

Efeitos da Obesidade em Órgãos e Sistemas

Capítulo 31 | Obesidade e Doenças Associadas

Capítulo 32 | Obesidade e Metabolismo de Carboidratos | A Diabesidade

Capítulo 33 | Obesidade e Metabolismo de Lipídios

Capítulo 34 | Obesidade e Hipertensão Arterial Sistêmica

Capítulo 35 | Obesidade e Doença Cardiovascular Tromboembólica

Capítulo 36 | Função Endotelial e Estresse Oxidativo na Obesidade e na Síndrome Metabólica

Capítulo 37 | Efeitos da Obesidade no Pulmão | Asma, Apneia do Sono e Hipoventilação

Capítulo 38 | Obesidade e sua Relação com Refluxo Gastresofágico e Colelitíase

Capítulo 39 | Esteato-hepatite Não Alcoólica e Síndrome Metabólica

Capítulo 40 | Obesidade, Doenças Osteometabólicas, Gota e Osteoartrose

Capítulo 41 | Obesidade e Doença Renal Crônica

Capítulo 42 | Obesidade e Câncer

Capítulo 43 | Síndrome dos Ovários Policísticos e Obesidade

Capítulo 44 | Adiposidade e Puberdade

Capítulo 45 | Obesidade e Gestação

Capítulo 46 | Obesidade e Disfunção Sexual

Capítulo 47 | Obesidade e Infertilidade

Capítulo 48 | Transtornos Alimentares Relacionados com o Ciclo Sono-vigília

Capítulo 49 | Transtornos Alimentares e Obesidade

Capítulo 50 | Depressão e Obesidade

Capítulo 51 | Função Psicossocial da Obesidade

Obesidade e Doenças Associadas

Marcio C. Mancini

Introdução

A obesidade, definida como um índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, é uma condição médica cada vez mais ordinária, cuja prevalência está aumentando e alcançando proporções epidêmicas. Uma grande preocupação médica é o risco elevado de doenças associadas ao sobrepeso e à obesidade, tais como diabetes, doenças cardiovasculares (DCV) e alguns tipos de câncer, por isso é crucial a identificação dessas comorbidades e os resultados adversos (Tabelas 31.1 e 31.2). É de suma importância o conhecimento das comorbidades mais frequentes para possibilitar o diagnóstico precoce e o tratamento destas condições, e para identificar os pacientes mais propensos a lograr benefício com a perda de peso. Isso tornará possível a identificação precoce e avaliação de risco de modo que as intervenções adequadas possam ser implementadas para reduzir tanto o risco como a mortalidade.

Tabela 31.1 Doenças associadas à obesidade por sistemas e aparelhos.

Comorbidades da obesidade		
Coração	Doenças metabólicas/hormonais	Função sexual e reprodutora
• Doença arterial coronariana	• Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	• ↓ performance obstétrica
• Hipertrofia ventricular esquerda	• Gota (hiperuricemia)	• Risco de toxemia
• Angina de peito	• Hiperlipidemia	• Risco de hipertensão

• Fibrilação atrial • Arritmia ventricular	• SOP Sistema nervoso	• Risco de diabetes mellitus • Parto prolongado
• Insuficiência cardíaca congestiva	• Disfunção cognitiva	• Cesárea mais frequente
Sistema vascular	• Demência vascular • Doença de Alzheimer	• Irregularidade menstrual • Ciclos anovulatórios
• Hipertensão arterial sistêmica	• Acidente vascular cerebral • Pseudotumor cerebral	• Fertilidade diminuída
• Edema de membros inferiores	• Pele	Função psicossocial
• Veias varicosas	• Estrias	• ↓ Autoimagem
• Doença hemorroidária	• Acantose <i>nigricans</i>	• Sentimento de inferioridade
• Doença tromboembólica	• Hirsutismo	• Isolamento social
Sistema respiratório	• Intertrigo	• <i>Bullying</i>
• Apneia obstrutiva do sono	• Calo plantar	• Suscetibilidade a neuroses
• Asma	• Papilomas múltiplos	• Perda de mobilidade
• Hipoventilação alveolar	Doenças osteomusculares	• Mais faltas ao emprego
• Policitemia secundária	• Osteoartrose de joelhos	• Aposentadoria precoce
• Hipertrofia ventricular direita	• Osteoartrose de coluna	• Mais licenças médicas
Sistema digestório	• Epifisiolistese femoral	Outras comorbidades
• Refluxo gastresofágico	• Esporão de calcâneo	• Aumento do risco
• Esofagite de refluxo	• Agravo de defeitos posturais	– Cirúrgico
• Colelitíase	• Neoplasia	– Anestésico
• Esteatose, fibrose e cirrose hepática	• Endométrio	• Hérnias
• Pancreatite	• Vesícula	• Propensão a acidentes
Rins	• Mama	• ↓ outros diagnósticos
• Proteinúria		
• Insuficiência renal crônica		

: Próstata
Colon

- Diagnóstico de nódulos

Adaptada de VanItallie TB. Am J Clin Nutr. 1979; 32:2723.

Tabela 31.2 Doenças e problemas psicossociais associados à obesidade.

Órgãos e sistemas	Doenças associadas à obesidade
Sistema cardiovascular	Doença arterial coronariana, hipertrofia ventricular esquerda, fibrilação atrial, arritmia ventricular, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial sistêmica, edema de membros inferiores, veias varicosas, doença hemorroidária, doença tromboembólica
Sistema respiratório	Apneia obstrutiva do sono, asma, hipoventilação alveolar, policitemia secundária, hipertrofia ventricular direita
Sistema digestório	Refluxo gastresofágico, esofagite de refluxo, colelitíase, esteatose, fibrose e cirrose hepática, pancreatite
Sistema urogenital e reprodutivo	Proteinúria, insuficiência renal crônica, irregularidade menstrual, ciclos anovulatórios, infertilidade feminina e masculina, disfunção erétil, ↓ performance obstétrica, risco obstétrico aumentado (toxemia, hipertensão e diabetes <i>mellitus</i> gestacional, trabalho de parto prolongado, cesárea mais frequente)
Sistema endócrino	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, dislipidemia aterogênica (redução de HDL-colesterol e aumento de triglicerídios), hiperuricemias, síndrome dos ovários policísticos e hirsutismo, hiperleptinemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina
Sistema nervoso	Disfunção cognitiva, demência vascular, doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral, pseudotumor cerebral
Sistema dermatológico	Estrias, acantose <i>nigricans</i> , hipertricose, intertrigo, calo plantar, papilomas múltiplos
Neoplasias	Aumento da incidência de neoplasias (endométrio, vesícula biliar, mama, colón, rim), aumento da incidência de neoplasias mais agressivas (próstata), redução no diagnóstico de nódulos
Função psicossocial	Piora da autoimagem e autoestima, sentimento de inferioridade, isolamento social, <i>bullying</i> , suscetibilidade a neuroses, depressão e transtorno depressivo maior, perda de mobilidade, aumento de absenteísmo (mais faltas ao emprego, aposentadoria mais precoce, mais licenças médicas)

Outros

Aumento do risco cirúrgico e anestésico, aumento de hérnias espontâneas e incisionais, maior tempo cirúrgico, propensão a acidentes, diminuição de outros diagnósticos (limitação técnica de aparelhos de imagem)

Estudos epidemiológicos de associação das comorbidades à obesidade

Vários grandes estudos epidemiológicos a longo prazo têm demonstrado que a obesidade está fortemente associada a um risco maior de desfechos por todas as causas, cardiovasculares, câncer ou mortalidade (Figuras 31.1 e 31.2). No estudo National Health and Nutrition Examination Study III (NHANES III), a obesidade foi associada aumento da prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doença da vesícula biliar, doença arterial coronariana (DAC), hipertensão arterial (HA), osteoartrose (OA) e dislipidemia entre mais de 16 mil participantes. Resultados de outros estudos, entre eles o Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) e o Swedish Obese Study (SOS) apontam para uma forte associação entre obesidade e a prevalência de doenças associadas e queixas de saúde física. O estudo de acompanhamento de 10 anos em mais de 121 mil mulheres, o Nurses' Health Study e o Health Professionals Follow-up Study, que observou mais de 51 mil homens e mulheres, avaliaram o risco de diabetes, cálculos biliares e HA em obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), em comparação com aqueles com IMC normal. O risco de diabetes, cálculos biliares e HA foi maior em mulheres, enquanto o risco de diabetes, cálculos biliares, HA, doença cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC) foi maior nos homens. Com base nos dados disponíveis, pode-se concluir que a obesidade é casualmente associada a incapacidade funcional e qualidade de vida reduzida, doença grave, redução da expectativa de vida e maior mortalidade.

Condições crônicas tais como doença renal, OA, câncer, diabetes, apneia do sono, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), HA e, mais importante, DCV estão diretamente relacionadas com incapacidade funcional e obesidade. Além disso, muitas dessas comorbidades também estão diretamente associadas à DCV.

Alguns dos estudos epidemiológicos têm sido confirmados por observações de que a perda de peso leva à melhora dessas doenças, chegando a demonstrar que, quando promovida por cirurgia bariátrica (CB), a perda de peso reduziu os fatores de risco e

mesmo a mortalidade.

► Obesidade e diabetes

O risco a longo prazo de DM2 aumenta significativamente com o aumento de peso. Em Nurses' Health Study, o efeito da mudança de peso sobre o risco para diabetes foi avaliado em 114.281 mulheres. Após ajuste para idade e peso corporal, a obesidade foi o principal fator de risco para diabetes durante um acompanhamento de 14 anos. Entre as mulheres com ganho de peso de 5 kg a 7,9 kg, o risco relativo de diabetes foi de 1,9, e para aquelas com ganho de peso de 8 kg a 10,9 kg, o risco relativo foi de 2,7. Em contrapartida, uma perda de 5 kg de peso resultou em redução de 50% no risco de diabetes.

Coerentes com essa observação, vários estudos têm mostrado que a perda de peso associa-se a redução significativa no risco de diabetes. Em um estudo prospectivo de 20 anos de duração, com 7.176 homens britânicos, a taxa de novos casos de diabetes foi de 11,4 por mil pessoas/ano entre indivíduos obesos contra 1,6 entre os indivíduos de peso normal ($p < 0,0001$). No entanto, o efeito da mudança de peso durante o acompanhamento de 5 anos sobre o desenvolvimento de diabetes documentou um risco relativo de 0,62 entre os indivíduos que perderam peso, comparado com 1,0 para indivíduos com peso estável e 1,76 para aqueles que ganharam mais que 10% do peso corporal ($p < 0,0001$). A perda de peso a longo prazo também foi associada a redução no risco de DM2 no estudo Diabetes Prevention Program (DPP). Assim, apesar do risco conhecido de DM2 associado à obesidade, a perda de peso tem o potencial de melhorar os resultados.

A perda de peso também foi associada à melhora do controle do diabetes no Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), um estudo randomizado de intervenção intensiva no estilo de vida *versus* suporte e educação usuais em 5.145 pacientes com DM2 e IMC > 25 kg/m². O grupo intensivo perdeu 8,6% do peso corporal em comparação com 0,7% no grupo de apoio ($p < 0,001$). Em 1 ano, houve associação dessa diferença encontrada com o controle do diabetes e redução nos fatores de risco cardiovasculares e no uso de medicação.

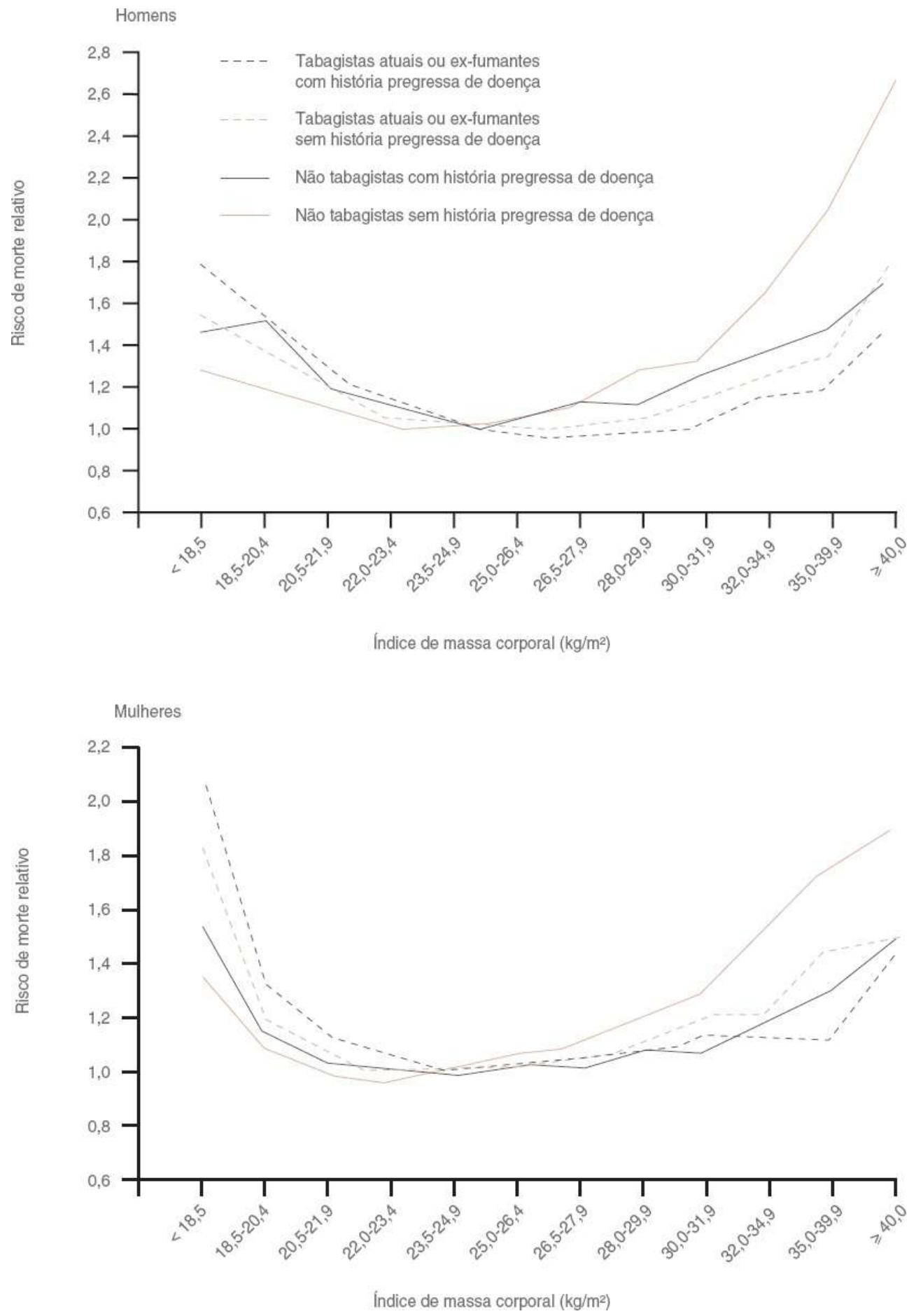


Figura 31.1 Risco relativo multivariado de morte por todas as causas entre homens e mulheres, de acordo com o índice de massa corporal, estado de tabagismo e de doença. Os quatro subgrupos são mutuamente exclusivos. Os não fumantes nunca fumaram. A categoria de referência foi constituída por indivíduos com IMC de 23,5 a 24,9 kg/m². Fonte: Adaptada com permissão de The Publishing Division of The Massachusetts Medical Society. Calle EE *et al.* Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 1999; 341(15):1099.

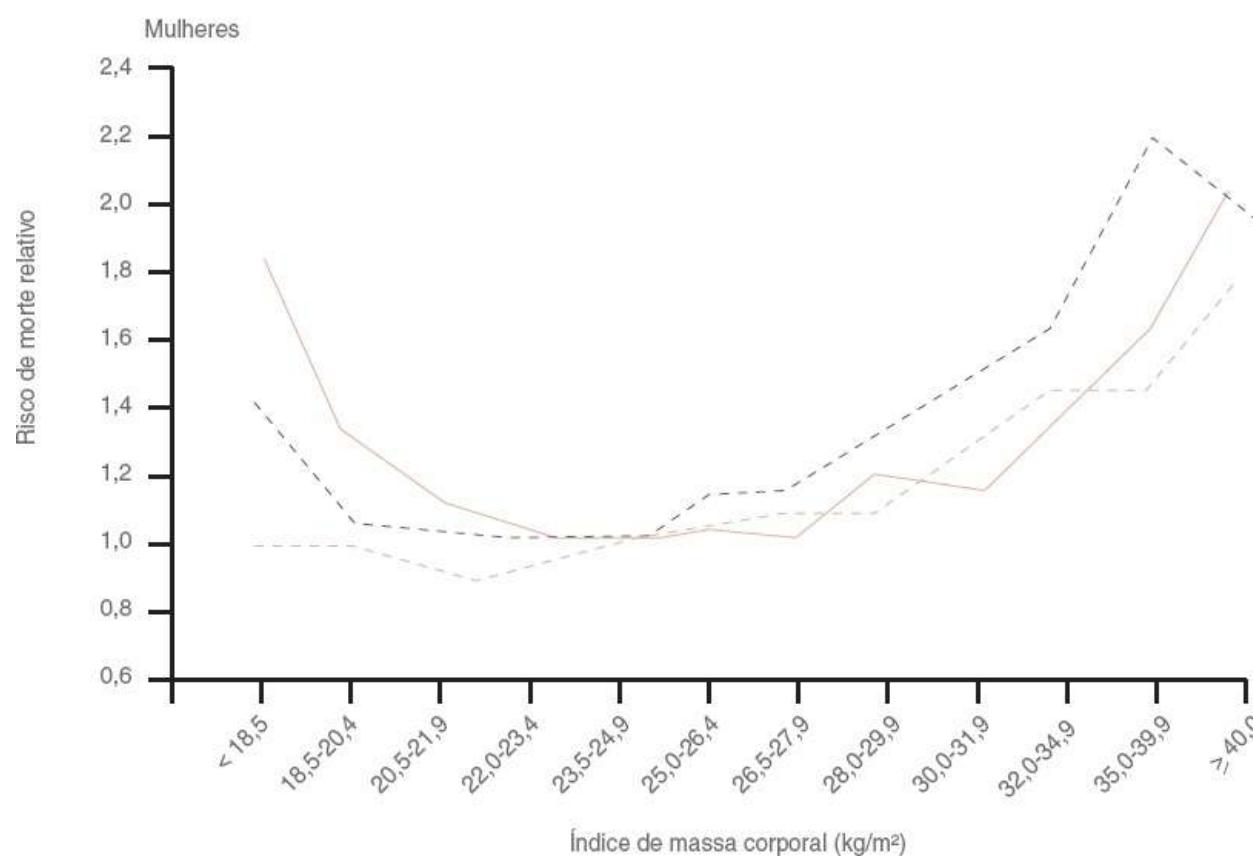
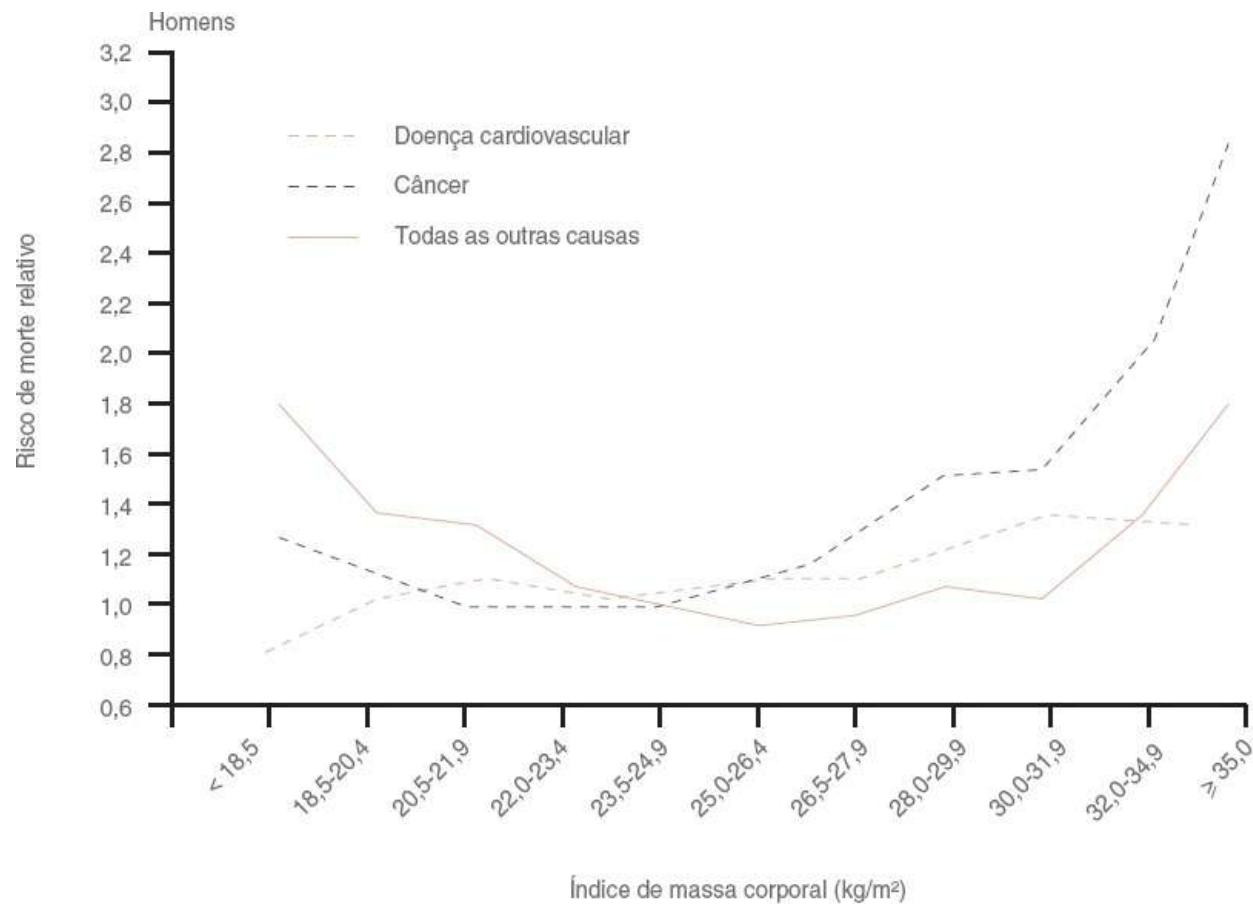


Figura 31.2 Risco relativo multivariado de morte por doença cardiovascular, câncer e todas as causas entre homens e mulheres que nunca fumaram e que não tinham história de doença na época de registro, de acordo com o índice de massa corporal. A categoria de referência foi constituída por indivíduos com IMC de 23,5 a 24,9 kg/m². Fonte: Adaptada com permissão de The Publishing Division of The Massachusetts Medical Society. Calle EE et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 1999; 341(15):1099.

► Doença cardiovascular

A obesidade é um fator de risco independente para DCV, incluindo DAC, infarto do miocárdio (IAM), angina, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), AVC, HA e fibrilação atrial.

Numerosos e em grande escala, estudos a longo prazo têm investigado a função da obesidade no risco de desenvolvimento de DCV. O Multiethnic Study of Atherosclerosis avaliou os efeitos da obesidade sobre fatores de risco cardiovasculares (RCV) e sobre os sinais subclínicos de DCV em 6.814 participantes livres de DCV na linha de base. HA e diabetes, bem como achados cardiovasculares subclínicos foram mais comuns em pacientes obesos do que em participantes não obesos. Além disso, os dados coletados a partir da coorte original de 5.209 participantes do Framingham Heart Study, com mais de 44 anos, foram utilizados para avaliar o efeito da obesidade sobre o risco de DCV (angina, IAM, DAC ou AVC) diabetes, HA e hipercolesterolemia. Durante o acompanhamento, o risco relativo ajustado para a idade para DCV foi de 1,46 nos homens e 1,64 nas mulheres, e para HA foi ainda maior entre homens e mulheres obesos (2,21 e 2,75, respectivamente). Em uma análise separada, o risco de DCV foi avaliado entre homens e mulheres obesos com diabetes *versus* sujeitos não obesos. Durante um período de acompanhamento de 30 anos, o risco de DCV foi de 54,8% em mulheres com peso normal *versus* 78,8% entre as mulheres obesas com diabetes e 78,6% *versus* 86,9% entre os normais e os homens obesos com diabetes, respectivamente.

O estudo The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) avaliou a circunferência da cintura (CC), DCV e diabetes mellitus (DM) em 168 mil pacientes de atenção primária, em 63 países. Globalmente, 24% dos homens e 27% das mulheres eram obesos, e o risco de DCV e diabetes foi fortemente associado ao IMC e

à circunferência da cintura. Finalmente, entre 7.176 homens britânicos acompanhados por 20 anos, a taxa de DCV importante foi 24,9/1.000 em obesos *versus* 13,9/1.000 entre indivíduos de peso normal.

Resultados do Framingham Heart Study também documentaram que a obesidade aumenta o risco de fibrilação atrial. Os 5.282 participantes (dos quais 55% eram mulheres) sem fibrilação atrial no início do estudo foram classificados como normais, pesados e obesos. Durante um acompanhamento médio de 13,7 anos, um acréscimo de 4% no risco de fibrilação atrial para cada unidade de aumento do IMC foi observado em homens e mulheres, após ajuste para fatores de RCV. Em comparação com indivíduos de peso normal, em indivíduos obesos a probabilidade de risco para a fibrilação atrial foi de 1,52 para homens e 1,46 para mulheres.

A HA, um fator de risco para DCV, está fortemente relacionada com a obesidade. O Women's Health Study encontrou uma associação significativa entre a obesidade e o desenvolvimento de HA e diabetes. Nesta análise de 38.172 mulheres livres de diabetes e DCV no início, com média de 10,2 anos de acompanhamento, a taxa de incidência de diabetes ajustada para idade/1.000 casos em mulheres obesas foi de 7,6 em pacientes normotensas (120/75) *versus* 20,5 entre as hipertensas. Além disso, uma associação significativa entre IMC e HA foi observada em um estudo prospectivo da Noruega, o Nord-Trondelag Study. Entre os mais de 30 mil homens e mulheres acompanhados por pelo menos 20 anos, sem HA, diabetes ou DCV no início, o risco de HA foi aumentado $\geq 1,4$ vez entre os homens e mulheres cujo IMC apresentou acréscimo desde o início em comparação com aqueles que mantiveram o IMC estável.

► Síndrome metabólica

A síndrome metabólica (SM) representa um grupo de fatores de risco cardiometaabólico que incluem a obesidade abdominal combinada com a elevação da pressão arterial (PA), glicemia de jejum (GJ) e triglicerídos (TG), e redução do nível de HDL colesterol. A ocorrência de SM está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e mortalidade.

Como discutido anteriormente, a obesidade abdominal, uma parte fundamental da constelação de fatores de risco para SM, está fortemente associada ao risco de diabetes. Uma análise das associações entre fatores de risco para SM em 2.735

participantes do Dallas Heart Study mostrou que o IMC maior foi significativamente associado à SM em pacientes diabéticos e não diabéticos. Em um estudo prospectivo de coorte que analisou a associação entre SM e DM2 entre 4.022 pacientes com aterosclerose, obesidade abdominal foi o componente mais fortemente associado ao risco do DM2. Dados de 9 estudos europeus foram examinados para determinar a associação entre SM e adiposidade abdominal em mais de 15 mil homens e mulheres. A definição de SM foi preenchida em 41% dos homens e 37,9% das mulheres; aqueles com SM eram os mais obesos e tinham maior prevalência de diabetes do que os participantes não obesos. Um estudo prospectivo de 3.051 homens idosos com diabetes ou DAC também descobriu que a obesidade e a inatividade física, bem como tabagismo e dieta rica em carboidratos, foram significativamente associados a risco maior de SM.

Em contraste com a redução de peso, isoladamente ou em combinação com a intervenção do estilo de vida, está documentada uma redução significativa de prevalência de SM. A prevalência da SM e obesidade abdominal foi significativamente reduzida de 74% para 58% em um grupo de intervenção em estilo de vida *versus* 67,7% no grupo tratamento padrão ($p = 0,025$).

► Neoplasias

Vários estudos prospectivos confirmaram associação significativa entre obesidade e câncer. A associação mais forte é entre um IMC elevado e o risco de câncer. Um grande estudo prospectivo americano, o *American Cancer Prevention Study II*, que envolveu uma coorte de mais de 900 mil indivíduos sem neoplasias em 1982, acompanhados durante média de 16 anos, encontrou associação significativa entre obesidade e câncer. Entre aqueles com IMC de 40 kg/m², a mortalidade por todas as causas de câncer foi 52% maior nos homens e 62% maior em mulheres do que entre os de IMC normal. O IMC também foi significativamente associado a maior taxa de morte por câncer de esôfago, cólon e reto, fígado, vesícula, pâncreas, rim, linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo.

No estudo britânico *Million Women Study*, o aumento do IMC foi associado a aumento significativo no risco de 10 dos 17 tipos mais comuns de neoplasia. Mais de 1,2 milhão de mulheres do Reino Unido, com idades entre 50 e 64 anos, durante 1996 e 2001, foram recrutadas e acompanhadas por média de 7 anos. O aumento do IMC fo-

associado a um acréscimo da incidência de todos os tipos de câncer combinados, além de câncer de endométrio, adenocarcinoma de esôfago, câncer de rim, leucemia, mieloma múltiplo, câncer de pâncreas, linfoma não Hodgkin, câncer de ovário, câncer de mama em mulheres na pós-menopausa e câncer colorretal em mulheres na pré-menopausa (Figuras 31.3 e 31.4).

Um estudo prospectivo avaliou o efeito do IMC e ganho de peso na incidência de câncer de próstata e de mortalidade entre 287.700 homens no NIH-AARP Diet and Health Study. Durante um acompanhamento médio de 5 a 6 anos, o risco relativo de mortalidade por câncer de próstata foi de 1,46 e 2,12 para obesos classe 1 e 2, respectivamente. Em outro estudo com 70 mil homens, o risco de câncer de próstata de alto grau não metastático e metastático aumentou com a obesidade (1,2 e 1,5 vez, respectivamente), e o risco de câncer de alto grau não metastático foi reduzido para 0,58 com perda de peso superior a 5 kg.

No Health Professionals Follow-up Study, uma associação significativa entre obesidade e câncer de cólon foi observada em homens. Esse estudo prospectivo de 18 anos de duração, com 46.349 homens que estavam livres do câncer no início, encontrou uma taxa de risco multivariado para câncer de cólon aumentada a partir do IMC de 22,5 kg/m², mas mais elevada (taxa de risco de 2,29) a partir do IMC de 30 kg/m². Cerca de 30% dos casos de câncer de cólon foram atribuídos ao sobrepeso e à obesidade.

Na Investigação Prospectiva Europeia em Câncer e Nutrição (EPIC), foi avaliada associação entre o risco de câncer de cólon e reto e carcinoma de células renais e o peso corporal em mais de 368 mil homens e mulheres livres de neoplasia, que foram acompanhados por média de 6,1 anos. O IMC $\geq 29,4$ kg/m² foi significativamente associado ao risco de câncer de cólon em homens, mas não em mulheres (risco relativo [RR] = 1,55, $p = 0,006$). O RR para o carcinoma de células renais associado ao aumento do IMC em mulheres foi 2,25 ($p = 0,009$; IMC ≥ 29 kg/m²), mas nenhum aumento significativo foi observado para os homens (RR = 1,22, $p = 0,51$).

► Osteoartrose

A OA tem um impacto importante sobre a mobilidade dos doentes, incapacidade e perda de produtividade. A obesidade está fortemente associada a risco aumentado de OA do joelho e moderadamente a OA do quadril.

A relação entre a OA de quadril e joelho e obesidade foi examinada no Rotterdam Study. Após uma confirmação radiográfica de OA no início do estudo, 3.585 pacientes foram acompanhados por média de 6,6 anos. O IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$ foi associado a um risco 3,3 vezes maior de OA e de progressão da OA no joelho, mas não no quadril. Em um estudo longitudinal de mais de 4 anos na população de 715 mulheres de Chingford, com idade média de 54 anos no início do estudo, aquelas no tercil de IMC superior tiveram risco aumentado de OA do joelho em comparação com as mulheres em menor tercil de IMC. No Framingham Heart Study, o efeito da obesidade sobre o risco aumentado de OA do joelho foi determinado em pacientes idosos sem OA do joelho na linha de base. Entre os 598 pacientes que desenvolveram OA ao longo de um acompanhamento de 10 anos, o risco de OA foi aumentado em 1,6 vez para cada 5 unidades de aumento do IMC.

► Doenças da vesícula biliar

Doenças da vesícula biliar são causas comuns de internação, especialmente entre as mulheres. Um estudo inglês que analisou os dados de 1,3 milhão de mulheres com idade média de 56 anos, representando 7,8 milhões pessoas/ano de acompanhamento, documentou que as mulheres com IMC maior no início do estudo (ajustadas para idade e nível socioeconômico) tinham mais probabilidade de ser internadas e passar mais dias no hospital por doenças da vesícula biliar. Globalmente, 25% dos dias de hospitalização por doenças da vesícula biliar foram atribuídos à obesidade.

Em uma avaliação prospectiva do Health Professionals Follow-up Study, a associação entre obesidade abdominal e a incidência de litíase biliar sintomática foi determinada em uma coorte de 30 mil homens sem litíase prévia e que forneceram os dados completos das medidas de cintura e quadril. Homens com IMC $\geq 28,5 \text{ kg/m}^2$ apresentaram risco 2,49 vezes maior de desenvolver cálculos biliares comparados com homens com IMC normal ($< 22,2 \text{ kg/m}^2$). O estudo sueco Twin Registry Study avaliou os efeitos do excesso de peso e obesidade na litíase biliar sintomática em quase 60 mil participantes. Sobrepeso e obesidade foram associados a aumento significativo no risco de litíase biliar sintomática (razão de chances de 1,86 e 3,38, respectivamente).

► Pancreatite aguda

A pancreatite aguda está intimamente associada à obesidade e vários estudos têm mostrado que a obesidade aumenta a gravidade da doença a mortalidade por sua causa. A obesidade é um fator de risco principal para complicações locais, falência de órgãos e morte por pancreatite aguda. Em metanálise de 5 estudos, incluindo um total de 739 pacientes, a obesidade foi identificada como fator de risco para o desenvolvimento de complicações locais e sistêmicas na pancreatite aguda e foi associada a aumento da mortalidade. Pancreatite aguda grave foi significativamente associada à obesidade (razão de chances [OR] 2,9; intervalo de confiança [IC] 95% 1,8 a 4,6). Entre esses pacientes obesos, ocorreram mais complicações sistêmicas (OR 2,3; IC 95% 1,4 a 3,8) e locais (OR 3,8; IC 95% 2,4 a 6,6), e a mortalidade foi maior (OR 2,1; IC 95% 1,0 a 4,8).

► Doença hepática gordurosa não alcoólica

A DHGNA representa um espectro de distúrbios que vão desde a esteatose à esteato-hepatite e, finalmente, cirrose e hepatocarcinoma. A patogênese da DHGNA permanece parcialmente conhecida e o estresse oxidativo ligado à obesidade é um dos mecanismos possivelmente envolvidos. A DHGNA está associada a obesidade, dislipidemia, HA e RI, os componentes da SM, que aumentam o RCV. Afeta entre 15 e 30% da população em geral, e tem uma prevalência de cerca de 70% em pessoas com DM2.

Um estudo em nosso meio avaliou a função do estresse oxidativo no fígado de 39 pacientes obesos mórbidos submetidos à derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR) que tiveram o fígado biopsiado durante a operação. A histologia mostrou DHGNA em 92,3%, dos quais 43,6% com esteato-hepatite, 48,7% com esteatose isolada e apenas 7,7%, com fígado normal. A cirrose hepática ocorreu em 11,7% daqueles com esteato-hepatite. O estresse oxidativo foi medido pela concentração de hidroperóxidos (CEOOH) no tecido hepático, a qual estava aumentada no fígado de pacientes com DHGNA quando comparada à esteatose isolada e ao grupo com histologia normal ($0,26 \pm 0,17$; $0,20 \pm 0,01$ e $0,14 \pm 0,00$ nmol/mg de proteína, respectivamente; $p < 0,01$). Variáveis bioquímicas hepáticas foram normais em 92,3% dos casos, não havendo diferença entre DHGNA e esteatose isolada, demonstrando que a maior parte dos pacientes com DHGNA apresenta valor de transaminases normais.

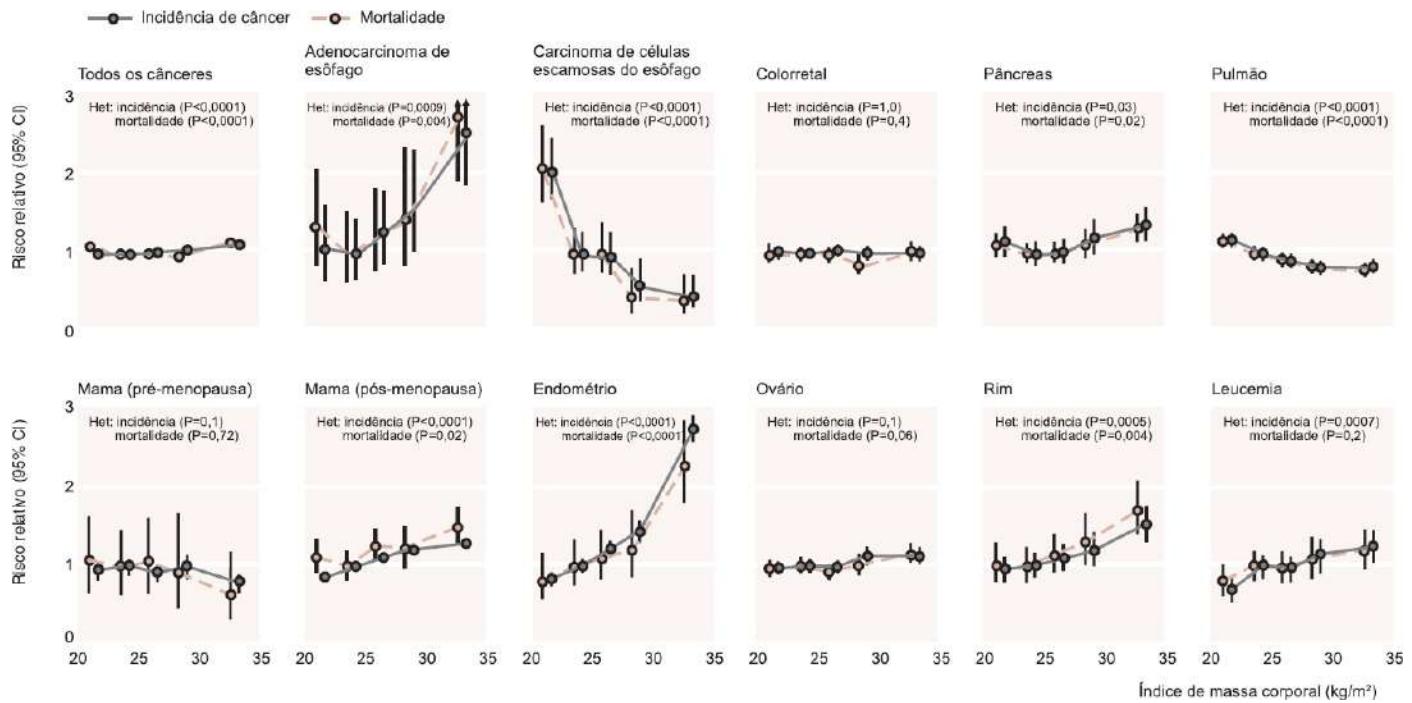


Figura 31.3 Risco relativo de incidência de câncer e mortalidade para ocorrências de câncer em locais individuais ou tipos de câncer de acordo com o IMC (grupo de referência: 22,5 a 24,9 kg/m²). Ajustado para idade, região geográfica, estado socioeconômico, idade do nascimento do primeiro filho, paridade, tabagismo, ingestão de álcool, atividade física e, quando apropriado, tempo desde a menopausa e uso de terapia de reposição hormonal (TRH). Fonte: Adaptada com permissão de British Medical Journal BMJ Publishing Group Limited. Reeves G *et al.* Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. BMJ online first. 2007; 335:4.

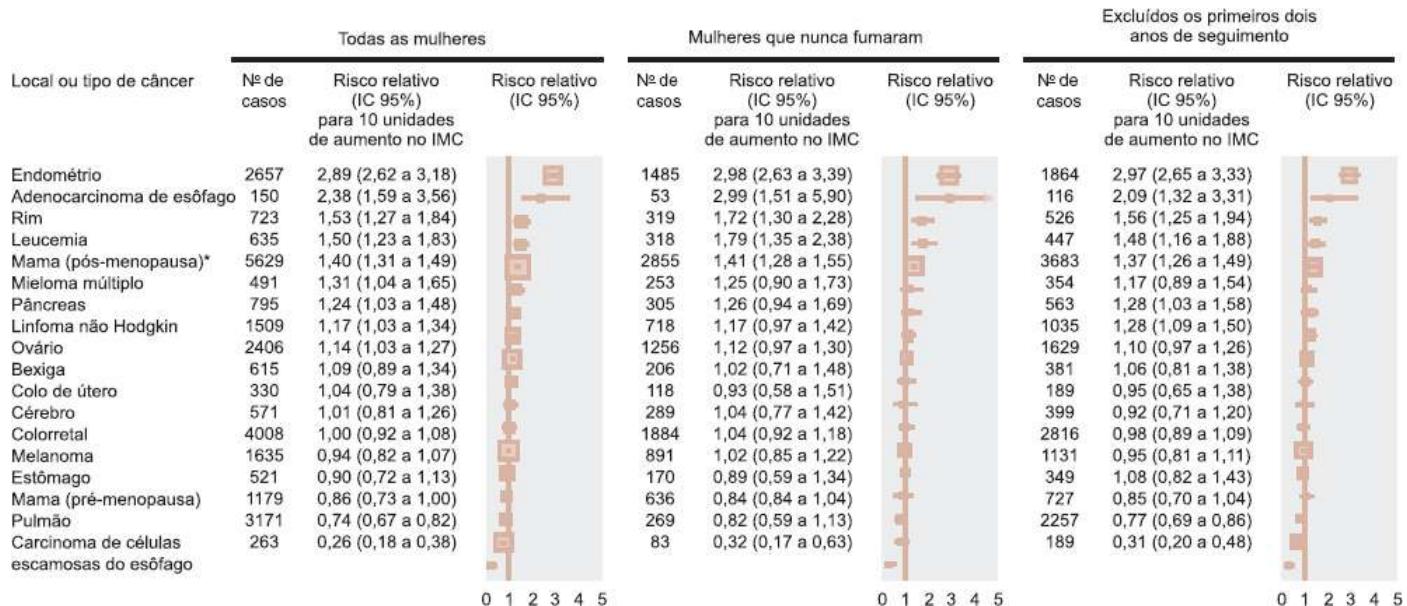


Figura 31.4 Tendência estimada no risco relativo de incidência de câncer por local ou tipo para cada 10 unidades de aumento de índice de massa corporal (IMC). Ajustado para idade, região geográfica, estado socioeconômico, idade do nascimento do primeiro filho, paridade, tabagismo, ingestão de álcool, atividade física e, quando apropriado, tempo desde a menopausa e uso de terapia de reposição hormonal (TRH). *: restrito às mulheres que nunca usaram TRH. Fonte: Adaptada com permissão da British Medical Journal BMJ Publishing Group Limited. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. Reeves GK *et al.* BMJ. 2007; 335:1136.

Outro estudo recente com participação do nosso grupo avaliou o efeito da perda de peso após cirurgia bariátrica (CB) sobre a inflamação e fibrose relacionadas com a DHGNA em 18 pacientes consecutivos com DHGNA submetidos a DGYR. Una biopsia hepática em cunha foi obtida na operação e, após 2 anos, estes pacientes foram submetidos à biopsia hepática percutânea. Dos 67% que tinham esteato-hepatite (5,5% com cirrose) e dos 33% que apresentavam esteatose hepática isolada, depois de uma perda média do excesso de peso superior a 60%, a esteatose desapareceu em 84% e a fibrose desapareceu em 75% dos pacientes. Em casos de obesidade classes 1 e 2, o aumento da atividade física, redução da ingestão calórica e uso de medicações antiobesidade em casos selecionados podem ser uma eficaz terapia para a DHGNA.

► Doenças respiratórias

A apneia obstrutiva do sono (AOS) compreende episódios de obstrução total (apneia) ou parcial (hipopneia) da via respiratória durante o sono e o sobrepeso é um importante fator de risco para essa condição. Um aumento de peso de 10% em 4 anos está associado a um acréscimo de 6 vezes no risco de desenvolver a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Além disso, estudos epidemiológicos prospectivos demonstraram que doenças do sono predispõem a obesidade. Homens apresentam um risco maior de desenvolver a doença e a idade é um fator de risco adicional. Durante o sono, interrupções no fluxo maiores que 8 s em crianças e maiores que 10 s em adultos são consideradas anormais e caracterizam apneia. De acordo com a American Academy of Sleep Medicine Task Force, hipopneia pode ser definida por uma das seguintes condições: redução temporária $\geq 50\%$ no fluxo respiratório em relação à amplitude

respiratória basal, redução moderada < 50% no fluxo respiratório associada à redução > 3% na saturação de oxigênio medida na oximetria periférica, ou redução moderada < 50% no fluxo respiratório com evidência eletrocardiográfica de despertar. A SAOS é definida pela ocorrência de pelo menos 5 episódios de apneia e/ou hipopneia por hora de sono, associados à sonolência diurna. Por esses critérios, SAOS ocorre em 4% dos homens e 2% das mulheres de 30 a 60 anos de idade. Obesidade é o maior fator de risco para o desenvolvimento de apneia do sono, que ocorre em 40% dos obesos sem queixas sugestivas, em 55% dos adolescentes submetidos à CB e em 71 a 98% dos obesos mórbidos. Os principais critérios de gravidade baseiam-se no número de episódios por hora de sono que determinam o índice apneia-hipopneia (IAH): de 5 a 15 correspondem a leve, de 15 a 30 correspondem a moderada e de 31 ou mais trata-se de apneia-hipopneia grave. A SAOS potencialmente resulta em uma série de complicações, incluindo hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca direita, hipertensão arterial sistêmica (HAS) resistente a fármacos, AVC e arritmias noturnas potencialmente fatais.

A associação independente entre distúrbios respiratórios do sono e ganho de peso foi avaliada em uma base populacional, no estudo prospectivo Wisconsin, no qual 690 moradores foram selecionados aleatoriamente, com idade média de 46 anos e média inicial de IMC de 29 a 30 kg/m². Os participantes foram avaliados 2 vezes em intervalos de 4 anos. Um ganho de peso de 10% foi preditor de aumento de 32% no IAH e probabilidade de desenvolvimento de SAOS moderada a grave seis vezes maior. Da mesma maneira, o efeito do ganho de peso em distúrbios respiratórios do sono foi avaliado em um estudo americano prospectivo de 2.968 homens e mulheres com IMC médio inicial de cerca de 29 kg/m², com média de idade de 62 anos. Os participantes foram examinados no início e depois de 5 anos. Um aumento de 10 kg conferiu risco de desenvolvimento de SAOS com IAH > 15 de 5,2 vezes nos homens e de 2,5 vezes na mulheres.

O estudo SOS, que avaliou 1.729 pacientes obesos mórbidos submetidos à CB e 1.748 à terapia conservadora como grupo controle, documentou redução nos sintomas de SAOS no grupo operado em 2 anos, incluindo apneia (24% para 8%), roncos (44,5% para 10,8%) e sonolência diurna (25,8% para 12,7%).

► Depressão

Uma associação entre obesidade e transtorno depressivo maior foi reconhecida há muito tempo, embora uma associação causal entre obesidade e depressão seja incerta. Importante lembrar que medicamentos antidepressivos estão associados ao ganho de peso. O levantamento epidemiológico *The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* avaliou a relação entre IMC e transtornos psiquiátricos em mais de 40 mil indivíduos, sendo que o IMC foi significativamente associado a alterações de humor, ansiedade e transtornos de personalidade, com uma razão de chances para transtorno psiquiátrico de 1,21 entre os obesos e 2,08 entre os obesos com $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$, e uma razão de chances para transtorno depressivo maior de 1,53 entre os obesos e 2,02 entre os obesos com $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$. O Behavioral Risk Factor Surveillance System, que inquiriu 217.379 adultos, concluiu que adultos com depressão atual ou diagnóstico de depressão ou ansiedade foram significativamente mais propensos a ter comportamentos pouco saudáveis tais como tabagismo, obesidade, inatividade física e consumo excessivo de álcool. A razão de chances ajustada para depressão e obesidade foi de 1,6 *versus* 1 para os indivíduos não obesos, aumentando com a gravidade do transtorno depressivo maior. A prevalência de transtorno depressivo maior, moderado ou grave aumentou de 6,5% com IMC normal para 25,9% com $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$. A prevalência de obesidade foi de 25,4% entre os que não tinham transtorno depressivo maior *versus* 57,8% naqueles com transtorno depressivo maior moderado a grave. Apesar da ausência de nexo causal entre a obesidade e o transtorno depressivo maior, intervenções adequadas para perda de peso podem melhorar a depressão e a qualidade de vida.

► Impacto da obesidade na mortalidade

O impacto líquido da carga aumentada de doenças associadas à obesidade é um aumento da mortalidade bem estabelecido nessa população. Um grande número de estudos epidemiológicos estabeleceu aumento significativo na mortalidade cardiovascular e não cardiovascular associada à obesidade. Em geral, são estudos em grande escala, como *Nurses' Health Study*, NHANES, *Women's Health Initiative Observational Study*, *American Cancer Society*, e outros estudos de prevenção. Aumento de anos de vida perdidos foi encontrado entre obesos *versus* não obesos em uma análise do NHANES. Em geral, o número de anos de vida perdidos variou de 1 :

9, para aqueles com IMC baixo (< 17 a 19 kg/m^2), comparativamente com 9 a 13 para aqueles com IMC elevado ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$). Para esses resultados, contribuíram não somente a magnitude do peso atual, mas principalmente a idade com que a obesidade foi iniciada.

Recentemente, foi feita uma subanálise do estudo prospectivo Nurses' Health Study, em mulheres que sobreviveram pelo menos até os 70 anos. O estudo analisou a sobrevivência saudável, definida como ausência de 11 das principais doenças crônicas e de prejuízos mentais e cognitivos. Das 17.065 mulheres que sobreviveram pelo menos até 70 anos, 1.686 (9,9%) preencheram os critérios de sobrevivência saudável. O aumento do IMC na linha de base foi significativamente associado a uma redução linear na razão de chances de sobrevivência saudável após ajustes para diversos estilos de vida e variáveis dietéticas. Comparadas com as mulheres magras (IMC 18,5 a 22,9 kg/m^2), as mulheres obesas (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) tinham 79% menos chances de sobrevivência saudável (OR 0,21; IC 95% de 0,15 a 0,29). Além disso, quanto maior o peso adquirido a partir dos 18 anos até 55 anos, menos provável foi ter uma sobrevivência saudável após 70 anos. A menor probabilidade de sobrevivência saudável ocorreu entre as mulheres que tinham sobrepeso com 18 anos e ganharam mais de 10 kg (OR 0,18; IC 95% de 0,09 a 0,36), em relação às mulheres magras que mantiveram o peso estável (Figura 31.5, $p < 0,001$ para tendência). Esse estudo deixou clara a evidência de que a adiposidade na idade adulta é fortemente relacionada com a redução da probabilidade de sobrevivência saudável entre as mulheres longevas, e enfatizou a importância da manutenção de um peso saudável desde a idade adulta jovem.

Estudos de pacientes submetidos à cirurgia de DGYR para obesidade mórbida têm demonstrado reduções significativas na mortalidade associadas à perda substancial de peso. Em um estudo de coorte retrospectivo de mortalidade em 7.925 pacientes cirúrgicos e 7.925 controles com obesidade grau 3 que foram pareados por idade, sexo e IMC, acompanhados por média de 7,1 anos, a mortalidade diminuiu em 40% (57,1 para 37,6/10.000 doentes/ano), em 56% para mortalidade por DAC, 92% por diabetes e 60% por câncer ($p < 0,01$ para todos). No estudo prospectivo SOS, uma redução da mortalidade geral foi relatada após 10,9 anos de acompanhamento, período no qual a mudança de peso médio foi de 2% no grupo controle e de 14 a 25% no grupo operado, dependendo do procedimento. A taxa de risco ajustada para a mortalidade foi 29%

menor no grupo cirúrgico (OR 0,71; $p = 0,01$) em relação ao grupo não operado.

► Outras doenças associadas à obesidade

Além das doenças citadas anteriormente, uma série de outras patologias foi reconhecida como associada ao aumento de peso. Podem ser citadas doença do refluxo gastresofágico, asma brônquica, insuficiência renal crônica, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos (SOP), veias varicosas e doença hemorroidária, disfunção cognitiva e demência, hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor *cerebri*), além de dificuldade no diagnóstico devido à limitação técnica dos aparelhos de imagem, o que posterga o diagnóstico de várias outras doenças, podendo levar a um agravamento do quadro clínico.

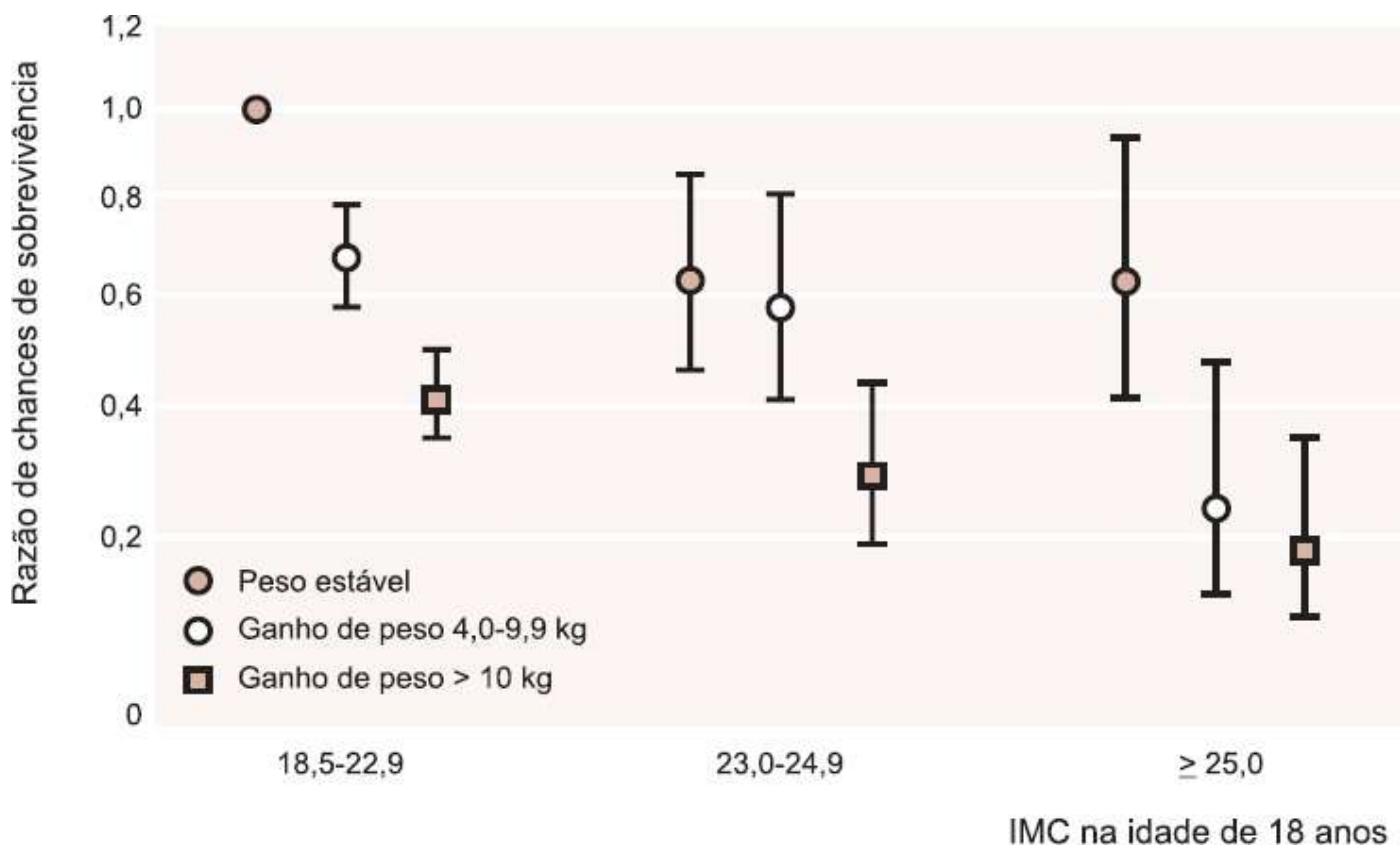


Figura 31.5 Efeito do IMC aos 18 anos e da variação de peso na sobrevivência saudável no estudo Nurses' Health Study. Razões de chances ajustadas com intervalos de confiança de 95%. Fonte: Adaptada com permissão da British Medical Journal BM Publishing Group Limited. Sun Q et al. Adiposity and weight change in mid-life in relation to healthy survival after age 70 in women: prospective cohort study. BMJ.

Bibliografia recomendada

- Adams KF, Schatzkin A, Harris TB *et al.* Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med.* 2006; 355(8):763-78.
- Adams TD, Gress RE, Smith SC *et al.* Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007; 357(8):753-61.
- Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors *World J Gastroenterol.* 2008; 14(5): 675-84.
- Balkau B, Deanfield JE, Després JP *et al.* International day for the evaluation of abdominal obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation.* 2007; 116(17):1942-51.
- Burke GL, Bertoni AG, Shea *et al.* The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the multiethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med.* 2008; 168(9):928-35.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348(17):1625-38.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; 341(15):1097-05.
- Chen K, Lindsey JB, Khera *Aet al.* Independent associations between metabolic syndrome, diabetes mellitus and atherosclerosis: observations from the Dallas Heart Study. *Diab Vasc Dis Res.* 2008; 5(2):96-101.
- Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(4):433-9.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995; 122(7):481-6.
- Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Eur Heart J.* 2007; 28(23):2937-43.
- Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol.* 2009; 66(3):300-5.

- Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC. Factors associated with functional impairment in symptomatic knee osteoarthritis. *Rheumatology*. 2000; 39(5):490-6.
- de Sousa AG, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Obes Rev*. 2008; 9(4):340-54.
- Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18(6):420-5.
- Deschildre A, Pin I, Gueorguieva I, de Blic J. Asthma and obesity in childhood: what is the link?. *Arch Pediatr*. 2009; 16(8):1166-74.
- Drøyyvold WB, Midthjell K, Nilsen TI, Holmen J. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29(6):650-5.
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT *et al*. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(4):728-33.
- Festi D, Scaioli E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, Colecchia A. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(14): 1690-701.
- Field AE, Coakley EH, Must A *et al*. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*. 2001; 161(13):1581-6.
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess death associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007; 298(17):2028-37.
- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003; 289(2):187-93.
- Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB Sr. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care*. 2008; 31(8):1582-4.
- Fujimoto WY, Jablonski KA, Bray GA *et al*. Diabetes Prevention Program Research Group. Body size and shape changes and the risk of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes*. 2007; 56(6):1680-5.
- Furuya CK Jr, de Oliveira CP, de Mello E *Set al*. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22(4):510-4.
- Gao W. DECODE Study Group. Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obes*. 2008; 32(5):757-62.

- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR *et al.* American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17):2735-52.
- Grunstein RR, Stenlöf K, Hedner JA, Peltonen M, Karason K, Sjöström L. Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity. *Sleep*. 2007; 30(6):703-10.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005; 366(9492): 1197-209.
- Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström *et al.* Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*. 2008; 31(4):805-7.
- Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2003; 54 (Suppl 1):S19-31.
- Jinks C, Jordan K, Croft P. Disabling knee pain – another consequence of obesity results from a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2006; 6:258.
- Katsika D, Tuvblad C, Einarsson C, Lichtenstein P, Marschall HU. Body mass index, alcohol, tobacco and symptomatic gallstone disease: a Swedish twin study. *J Intern Med*. 2007; 262(5):581-7.
- Kress AM, Hartzel MC, Peterson MR. Burden of disease associated with overweight and obesity among U.S. military retirees and their dependents, aged 38-64, 2003. *Prev Med*. 2005; 41(1):63-9.
- Li Y, Dai Q, Jackson JC, Zhang J. Overweight is associated with decreased cognitive functioning among school-age children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(8):1809-15.
- Lievense AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, van Baar ME, Verhaar JA, Koe BW. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(10):1155-62.
- Liu B, Balkwill A, Spencer E, Beral V. Million Women Study Collaborators. Relationship between body mass index and length of hospital stay for gallbladder disease. *J Public Health (Oxf)*. 2008; 30(2): 161-6.
- Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati F *et al.* Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007; 30(6):1374-83.
- Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity and Alzheimer's disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12(1):15-21.

- Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity, type 2 diabetes, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009; 16(4):693-704.
- Luo W, Morrison H, de Groh *et al.* The burden of adult obesity in Canada. *Chronic Dis Can.* 2007; 27(4):135-44.
- Madala MC, Franklin BA, Chen AY *et al.* Obesity and Age of First Non – ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(12):979-85.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ *et al.* Body weight and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995; 333(11):677-85.
- Marks R. Obesity profiles with knee osteoarthritis: correlation with pain, disability, disease progression. *Obesity.* 2007; 15(7):1867-74.
- Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, RoblesDíaz G, Pérez-Mate M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated metaanalysis. *Pancreatology.* 2006; 6(3):206-9.
- Muennig P, Lubetkin E, Jia H, Franks P. Gender and the burden of disease attributable to obesity. *Am J Public Health.* 2006; 96(9): 1662-8.
- Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J.* 2006 27(1):96-106.
- Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165(20):2408-13.
- Oliveira CP, Faintuch J, Rascovski A, Furuya CK Jr, Bastos Mdo S, Matsuda M, Dell'Nina BI, Yahnosi K, Abdala DS, Vezozzo DC, Alves VA, Zilberman B, Garrido AI Jr, Halpern A, Carrilho FJ, Gama-Rodrigues JJ. Lipid peroxidation in bariatric candidates with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) – preliminary findings. *Obes Surg.* 2005; 15(4):502-5.
- Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology.* 2006; 6(4):279-85.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000; 284(23):3015-21.
- Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med.* 2008; 70(3):288-97.
- Pischon T, Lahmann PH, Boeing *et al.* Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(10):648-60.

- Cancer Inst. 2006; 98(13):920-31.
- Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. Postgrad Med. 2009; 121(6):21-33.
- Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Million Women Stud Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. BMJ. 2007; 335(7630):1134.
- Rodriguez C, Freedland SJ, Deka *Aet al.* Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. Cancer Epidemic Biomarkers Prev. 2007; 16(1): 63-9.
- Rydén A, Torgerson JS. The Swedish Obese Subjects Study – what has been accomplished to date? Surg Obes Relat Dis. 2006; 2(5):549-60.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD *et al.* Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish Obese Subjects. N Engl J Med. 2007; 357(8):741-52.
- Strine TW, Mokdad AH, Dube SR *et al.* The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. Gen Hosp Psychiatry. 2008; 30(2):127-37.
- Sun Q, Townsend MK, Okereke OI, Franco OH, Hu FB, Grodstein F. Adiposity and weight change in mid-life in relation to healthy survival after age 70 in women: prospective cohort study. BMJ. 2009; 339:b3796.
- Thygesen LC, Grønbaek M, Johansen C, Fuchs CS, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective weight change and colon cancer risk in male US health professionals. In: J Cancer. 2008; 123(5):1160-5.
- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. Am J Clin Nutr. 2004; 80(1):38-44.
- Tukker A, Visscher T, Picavet H. Overweight and health problems of the lower extremities: osteoarthritis, pain and disability. Public Health Nutr. 2009; 12(3):359-68.
- Wall M. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Curr Neurol Neurosci Rep. 2008; 8(2):87-93.
- Wang TJ, Parise H, Levy *et al.* Obesity and the risk of newonset atrial fibrillation. JAMA. 2004; 292(20):2471-7.
- Wassink AM, Van Der Graaf Y, Soedamah-Muthu SS, Spieling W, Visseren FLJ; Smart Study Group. Metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes in patients with manifest vascular disease. Diab Vasc Dis Res. 2008; 5(2):114-22.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med. 2002; 162(16):1867-72.
- Wright ME, Chang SC, Schatzkin *Aet al.* Prospective study of adiposity and weight

change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer*. 2007; 109(4):675-84.

Yan LL, Daviglus ML, Liu *Ket al.* Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA*. 2006; 295(2):190-8.

Obesidade e Metabolismo de Carboidratos I A Diabesidade

Maria Elizabeth Rossi da Silva

Introdução

A obesidade é uma doença crônica multifacetada, de genética e etiologia complexas, acompanhada de elevada morbidade e mortalidade. O acúmulo excessivo de gordura corporal, particularmente a abdominal, e os depósitos ectópicos de gordura, armazenados sob a forma de triglicerídos (TG), estão associados à secreção aumentada de ácidos graxos (AG) e inúmeros peptídios, responsáveis por distúrbios metabólicos que contribuem para o desenvolvimento de resistência à ação da insulina (RI), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemia (aumento do LDL-colesterol e redução do HDL-colesterol), hipertensão arterial (HA), hipercoagulabilidade, doenças cardiovasculares (DCV) e articulares, além de asma, colecistopatia e alguns tipos de câncer. Hipócrates observou, há cerca de 2.500 anos, que os obesos tinham sobrevida menor que os magros.

A importante interdependência entre obesidade e diabetes está explicitada no termo “diabesidade”, cunhado por Zimmet *et al.*

A passagem da obesidade para o diabetes ocorre na vigência de defeitos progressivos na secreção e ação da insulina em tecidos-alvo tais como músculo, fígado e tecido adiposo.

Epidemia de diabesidade

A Organização Mundial da Saúde (OMS) descreveu a crescente prevalência de obesidade e diabetes como a epidemia do século 21. Obesidade é a doença metabólica

mais frequente no mundo e sua incidência e prevalência estão crescendo rapidamente. A prevalência de obesidade praticamente dobrou entre 1980 e 2014 e 11% dos homens e 15% das mulheres são obesos, compreendendo mais de 500 milhões de pessoas no mundo. Segundo dados do IBGE de 2010 (www.ibge.gov.br), 40,6% dos brasileiros adultos têm sobrepeso ou obesidade com predisposição ao desenvolvimento de DM2, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DCV.

Tendência de crescimento semelhante foi observada para DM2, com previsões alarmantes, inclusive em crianças e adolescentes. A OMS estima que a prevalência mundial de diabetes seja de 9%, acometendo 347 milhões de indivíduos (<http://www.who.int/en>).

O risco relativo de o obeso desenvolver diabetes é 10 ou mais vezes superior ao dos magros.

Quais são os mecanismos responsáveis pelo diabetes mellitus tipo 2 e sua inter-relação com obesidade?

A homeostasia da glicose é um processo que envolve vários sistemas, hormônios e nutrientes, incluindo:

- O trato gastrintestinal que processa os alimentos, liberando glicose para a circulação e secreta hormônios incretínicos em resposta à alimentação. Tanto o GLP-1 (peptídio glucagon símile-1) quanto o GIP (polipeptídio insulinotrópico glicose-dependente), produzidos pelas células intestinais L e K, respectivamente, potencializam em até 70% a secreção de insulina induzida pela refeição. GLP-1 ainda aumenta a neogênese e a proliferação das células β e inibe sua apoptose em animais. As células L do íleo e do colo ainda secretam, em resposta à alimentação, o peptídio YY, que cruza a barreira sangue-cérebro e atua no núcleo arqueado reduzindo o apetite
- O sistema pancreático endócrino, que produz hormônios-chave na regulação da glicose: a insulina e amilina, pelas células β pancreáticas, e o glucagon, pelas células α . A insulina é o principal hormônio de armazenagem de glicose nos tecidos periféricos e o glucagon, o responsável pela manutenção da glicemia nos intervalos alimentares, por meio do estímulo da produção hepática de glicose. A secreção de

glucagon é regulada negativamente pela insulina e amilina, que também retarda o esvaziamento gástrico

- O sistema hepático, que capta e produz glicose nos períodos pós-alimentar e de jejum respectivamente
- O sistema nervoso central (SNC), que regula a saciedade e o apetite por via humoral ou sinalização neuronal
- Os tecidos muscular esquelético e adiposo, que armazenam o excedente energético e liberam, quando necessário
- A própria glicose que, quando elevada, regula negativamente a produção hepática de glicose e facilita o seu transporte para os tecidos muscular e adiposo.

Todos esses sistemas funcionam intrinsecamente interligados e finamente regulados. A evolução para diabetes resulta da ruptura de importantes mecanismos de sinalização, das atividades de vários órgãos e sistemas e de processos reguladores hormonais.

Inúmeros estudos evidenciam a associação de dois defeitos principais na etiologia da intolerância à glicose e do DM2: deficiência e resistência à insulina (RI). No entanto, ainda há dúvidas sobre a supremacia de um deles ou sua interdependência.

Em uma fase inicial, a redução na ação insulínica é acompanhada de aumento compensatório na sua secreção e a normoglicemia é mantida. Estudos longitudinais têm mostrado que pessoas com predisposição genética para distúrbios na secreção de insulina desenvolvem diabetes quando adquirem RI decorrente da obesidade. Assim, o diabetes se manifesta quando a secreção de insulina declina a um nível que não pode mais compensar a RI. DM2 e RI são altamente correlacionados – mais de 80% dos portadores de DM2 manifestam RI, que precede o aparecimento do diabetes. A metanálise de Gerich com mais de 60 estudos em populações com risco de desenvolverem diabetes – familiares de primeiro grau de portadores de diabetes ou mulheres com diabetes gestacional prévio – evidenciaram, na maioria deles, além da menor ação insulínica, diminuição na sua secreção e, em apenas 13%, aumento. Esses dados sugerem que o defeito na secreção de insulina tem importante causa genética.

O sedentarismo, que reduz a utilização da glicose, a grande oferta de nutrientes perante a hiperalimentação e a resistência dos tecidos insulinossensíveis à entrada de glicose atuam na elevação da glicemia, e desencadeiam o diabetes.

Progressão para o diabetes

A glicemia é uma variável contínua, e os limiares entre o normal e o alterado são arbitrários. Os fatores de risco para a progressão da doença incluem pré-diabetes (elevação da glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL), obesidade ou ganho de peso, idade, hiperinsulinemia e diminuição da resposta de insulina à glicose, HA, dislipidemia (elevação dos TG e redução do HDL-c). Estudo longitudinal de 5 anos de Festa *et al.* – *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study* – pontuou que a tolerância normal à glicose era mantida por aumento compensatório da secreção de insulina. Células β funcionais são capazes de manter a homeostase da glicose indefinidamente, e, na resistência à ação da insulina associada à obesidade, o volume de células β está aumentado.

Com a progressão da insensibilidade à ação insulínica, a falha no aumento da sua secreção ou sua redução (por exaustão) são determinantes da evolução para tolerância alterada à glicose (IGT) e DM2. Assim, o declínio progressivo da secreção insulínica particularmente o da 1^a fase, é o defeito funcional mais crítico da célula β no desenvolvimento do DM2 (Figura 32.1). Esta disfunção é progressiva, já adiantada por ocasião do diagnóstico do diabetes, e continua a declinar com o passar dos anos.

Estudos em familiares de pacientes diabéticos têm sugerido que a disfunção das células β pode, em alguns casos, preceder a RI e, inclusive, contribuir para ela. Além disso, a RI favorece a hiperglicemia e a inflamação, torna o ambiente metabólico tóxico, ao qual as células β são particularmente sensíveis, tornando-as mais vulneráveis à disfunção e à apoptose.

Resistência à ação da insulina

► Mecanismos de ação da insulina

A insulina atua em tecidos-alvo após ligar-se ao seu receptor, presente na membrana celular. O receptor de insulina é composto de 2 subunidades α e 2 subunidades β, ligadas por pontes dissulfídicas. A insulina liga-se às subunidades α, extracelulares, e ativa o domínio tirosinoquinase das subunidades β, intracelulares, que desencadeia a fosforilação em cadeia de várias moléculas, particularmente as dos membros da família de substratos do receptor de insulina (IRS 1, 2, 3, 4), as isoformas da proteína

adaptadora Shc e os membros da família de proteínas reguladoras do sinal (SIRP: Gab 1, Cbl, CAP e APS), responsáveis pelas ações da insulina, seguida de estimulação da mitogênese e internalização do receptor. Nas situações de alterações da ação insulínica, a subunidade β sofre fosforilação em serina-treonina, desencadeada por várias isoformas da proteinoquinase C (PKC) e mTOR/S6 quinase, que reduz a capacidade de autofosforilação do receptor e a ação da insulina. Proteínas inflamatórias e ácidos graxos participam deste processo e ativam fatores de transcrição nucleares como NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) e AP-1 (*activator protein-1*) que afetam a transcrição do gene da insulina. A sinalização da insulina cessa com a internalização e desfosforilação do seu receptor, desencadeada por proteínas tirosina fosfatases cuja atividade também pode estar aumentada na resistência ao hormônio (Figura 32.2).

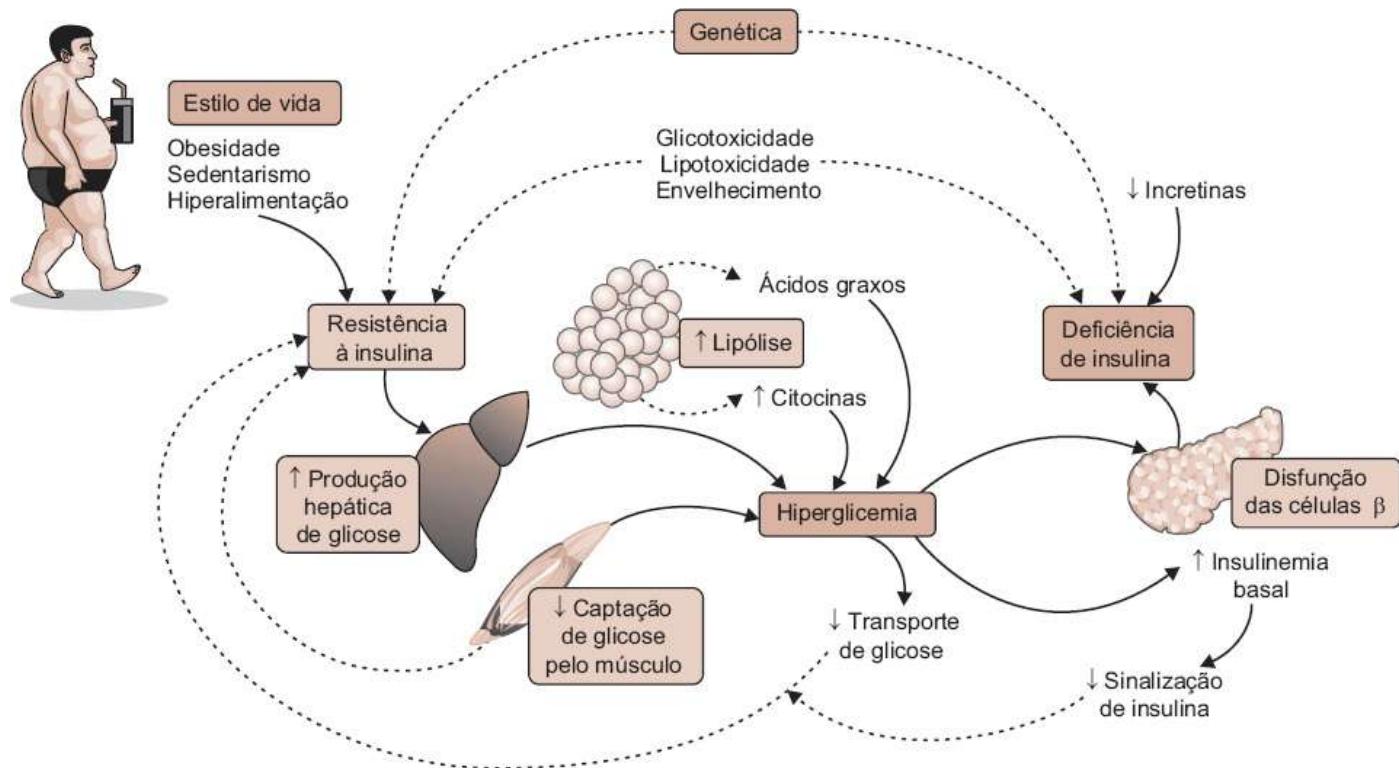


Figura 32.1 Progressão do diabetes tipo 2.

Embora a RI cause hiperinsulinemia, ela pode piorar a sinalização insulínica, reduzindo seus receptores, desativando as vias de sinalização pós-receptor e ocasionando a falência secretora da célula β e da sua regulação gênica. Consequentemente, há inibição da translocação dos transportadores de glicose

(GLUTs) para a superfície celular, prejudicando a captação de glicose para o interior das células dos tecidos adiposo, muscular esquelético e cardíaco. A síntese de proteínas, de lipídios e de glicogênio também é afetada.

Uma das causas dominantes do desenvolvimento da resistência à insulina é a mudança no estilo de vida, particularmente a superalimentação e o sedentarismo.

Os principais componentes envolvidos na RI são descritos a seguir.

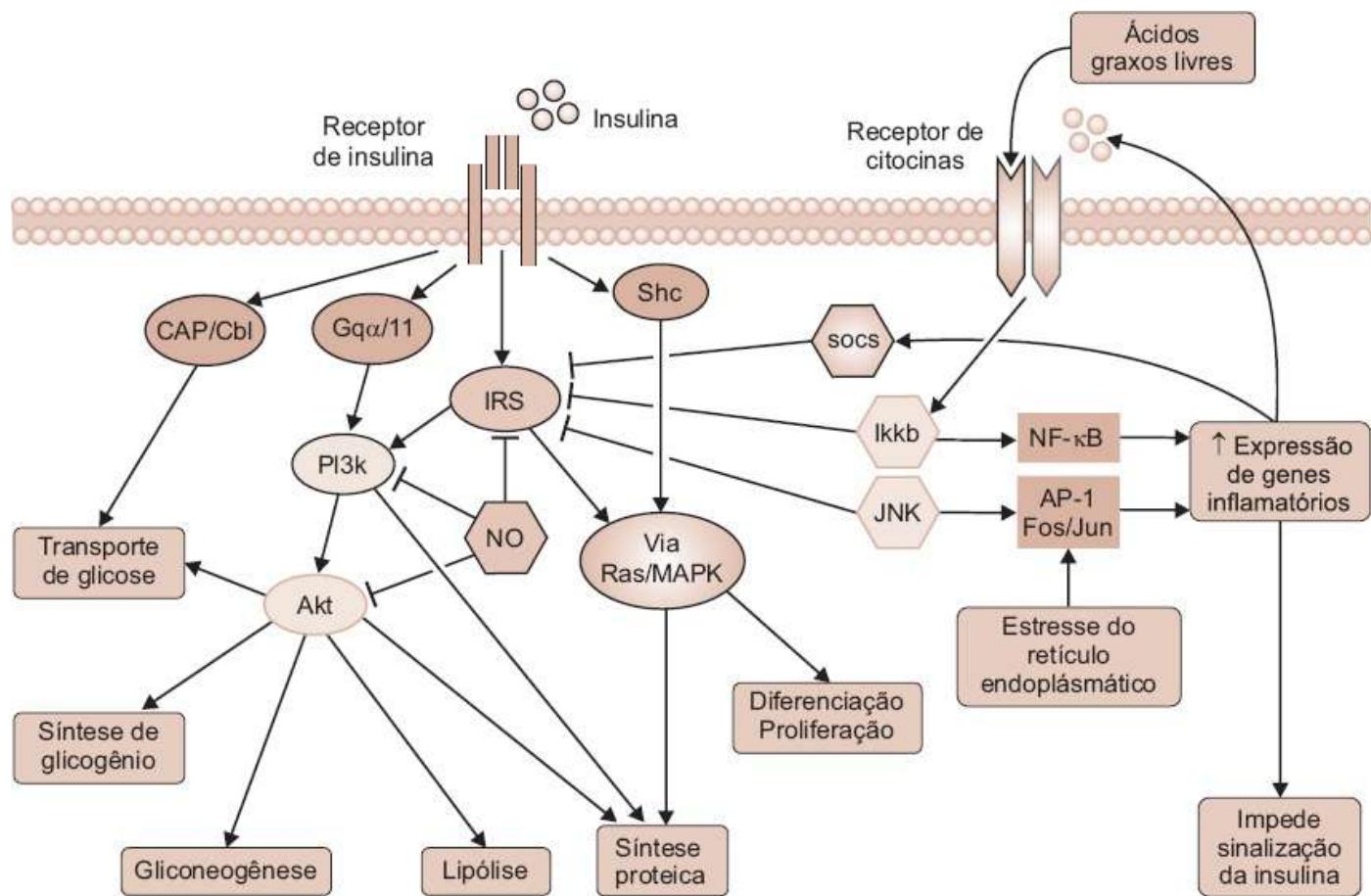


Figura 32.2 Vias de sinalização da insulina. Modificada de De Luca e Jerrold, 2008
 Legenda: CAP/Cbl: Cbl associated protein/casitas B-lineage lymphoma; PI3k: fosfatidilinositol 3 quinase; G α /11: proteína G heterotrimérica/11; NO: óxido nítrico; Akt: PKB, protein kinase B; Ras/MAPK: rat sarcoma protein/mitogen-activated protein kinase; SOCS: suppressor of cytokine signaling; Ikk β : Ikb kinase; JNK: c-Jun amino terminal kinase; NF- κ B: fator nuclear κ -B; AP-1: ativador de proteína-1; Fos/Jun: finkel-Biskis-Jinkis osteosarcoma protein/C-Jun kinase.

► Tecido adiposo e resistência à ação da insulina

O tecido adiposo controla o metabolismo energético via sinais endócrinos, parácrinos e autócrinos, que atuam sistematicamente por meio de 2 mecanismos principais:

- Estocagem de TG, durante a entrada de nutrientes, e liberação de AG e glicerol, para prover combustível aos tecidos e compensar o gasto energético. Regula o metabolismo dos lipídios e da glicose no fígado, nos músculos e em outros tecidos
- Produção de adipocitocinas – hormônios, enzimas, citocinas, fatores de crescimento inúmeras proteínas com funções biológicas específicas no organismo.

O tecido adiposo é heterogêneo e contém vários tipos celulares. Apenas um terço desse tecido é constituído de adipócitos; o restante, de macrófagos, células estromais, monócitos e pré-adipócitos (fibroblastos).

Na obesidade, a crescente necessidade de estocagem de gordura induz o crescimento do tecido adiposo por hiperplasia e hipertrofia - aumento do número e do tamanho dos adipócitos, respectivamente. Defeitos na expansividade do tecido adiposo favorecem a RI. Dessa maneira, quando há balanço calórico positivo nas dietas hipercalóricas e no sedentarismo, se a energia for armazenada por meio de lipogênese e hipertrofia de adipócitos, há risco de síndrome metabólica (SM), diferente de quando há adipogênese, com recrutamento e distinção de novas células adiposas e hiperplasia. Isso explica o fato de nem todos os obesos serem portadores de SM e diabetes, que se deve principalmente à forma como a gordura é estocada. A maior capacidade de armazenar o excesso calórico dos adipócitos jovens, além de favorecer melhor quadro metabólico, impede o depósito gorduroso em outros tecidos, tais como o fígado, os músculos e o pâncreas, o que pode ser observado no obeso metabolicamente saudável. Por outro lado, também piora o perfil de adipocinas, com seus consequentes efeitos deletérios.

Além dos genéticos, outros fatores influenciam a predisposição para a proliferação (hiperplasia) ou hipertrofia (diferenciação e lipogênese) dos adipócitos tais como os hormônios angiotensina II, os glicocorticoides e as catecolaminas. Os antipsicóticos, os glicocorticoides e as substâncias retrovirais podem aumentar a adiposidade visceral.

Na obesidade e no diabetes há diminuição tanto da expressão de genes da adipogênese como redução da proliferação e diferenciação dos adipócitos. As células gordurosas hipertrofiadas representam a incapacidade da massa adiposa de expandir.

Tornam-se então resistentes à insulina, reduzem sua capacidade de *clearance* de glicose e TG, o que favorece o diabetes e a aterosclerose. Esse defeito de armazenagem possibilita a saída de grande quantidade de AG do tecido adiposo e sua armazenagem em depósitos gordurosos alternativos. Sugere-se que a maior capacidade de expansão da massa adiposa pode eventualmente até ser benéfica, pois compensa parcialmente os defeitos na ação da insulina, trazendo o conceito novo do papel do tecido adiposo de atenuar a RI.

Ao absorver o influxo de AG pós-prandial, a plasticidade do tecido adiposo controla o suprimento energético dos demais órgãos, e a capacidade de dispor da carga energética ingerida está alterada na obesidade e lipodistrofia. A perda de peso, que melhora a estocagem de gordura no adipócito e o perfil das citocinas, induz a melhora metabólica. A doença metabólica está relacionada principalmente com os adipócitos hipertrofiados viscerais. Imagens de ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) mostraram que o acúmulo de gordura visceral é especificamente associado à diminuição da sensibilidade à insulina (SI). Na demanda energética, a gordura visceral é mais rapidamente mobilizada que a subcutânea. O tecido adiposo visceral libera vários produtos na veia porta, que é responsável por 80% do suprimento de sangue para o fígado. No entanto, como responde por apenas 20% da gordura corporal, o tecido adiposo subcutâneo em excesso, particularmente o da porção superior do corpo, também contribui para as várias anormalidades da SM, que dependem da quantidade total de gordura corporal.

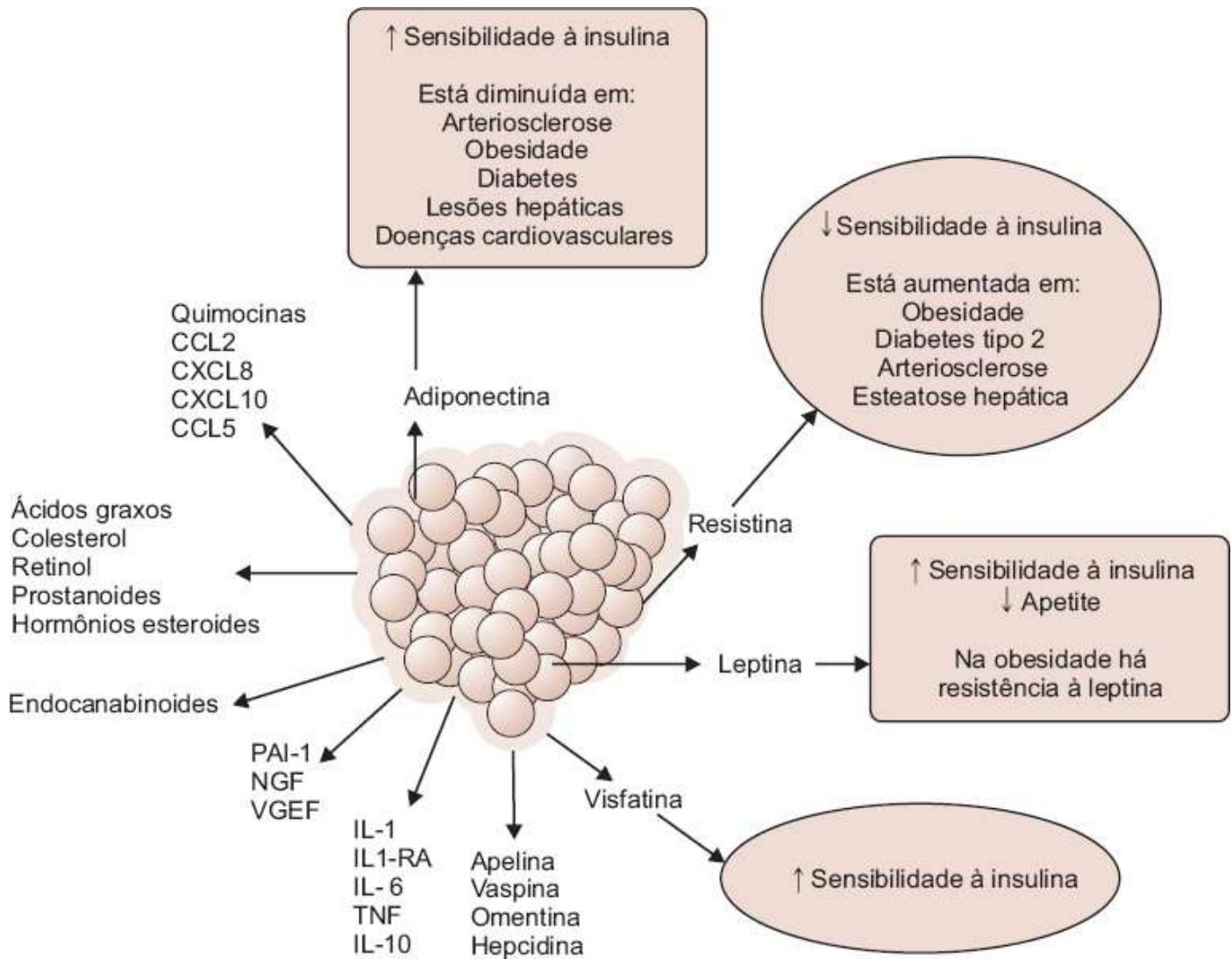


Figura 32.3 Múltiplas funções do tecido adiposo: síntese e secreção de adipocinas, captação, estoque e síntese de lipídios. (Modificada de Lago *et al.* 2007.) IL-interleucinas; IL-1RA: antagonista do receptor da IL-1; NGF: fator de crescimento neuronal, PAI-1: inibidor 1 do ativador do plasminogênio; TNF: fator de necrose tumoral; VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular; CC: ligante de quimocina.

O tecido adiposo é responsável por 10 a 20% da utilização corporal de glicose, a qual está fortemente comprometida nos estados de RI, como no diabetes e na obesidade. Como é o nosso maior órgão endócrino, a quantidade de adipocinas que secreta com ação sistêmica, inclusive no SNC, pode afetar a homeostase de todo o corpo, produzindo vários sinais que interferem nos processos metabólicos e causam inflamação (Figura 32.3).

Os principais produtos do tecido adiposo estão descritos a seguir.

► Moléculas relacionadas com a inflamação e sinalização da insulina

Doenças metabólicas tais como obesidade e diabetes estão associadas à inflamação de baixo grau. Os nutrientes e excedentes metabólicos ativam vias envolvidas na inflamação clássica, com elevação dos níveis do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), de interleucinas (IL-6 e IL-8) e proteína C reativa (PCR), implicados nas alterações da cascata de sinalização insulínica.

As causas da inflamação na obesidade são pouco compreendidas. Há várias hipóteses:

- O aumento do número e do tamanho dos adipócitos extrapola a capacidade local de suprimento de oxigênio, não compensada por falha na angiogênese, o que causa hipoxia e ativação das vias do estresse e inflamação, liberação de citocinas e outros sinais pró-inflamatórios. O fluxo sanguíneo reduzido no tecido adiposo de obesos e diabéticos pode contribuir para o menor *clearance* de TG e escape de AG para a circulação
- A sobrecarga calórica também causa estresse no retículo endoplasmático, no núcleo na mitocôndria, tornando o tecido adiposo disfuncional
- As quimocinas produzidas pelo processo inflamatório local atraem grande quantidade de macrófagos pró-inflamatórios, que formam estruturas semelhantes a coroas ao redor dos adipócitos grandes mortos ou degenerados. Esses macrófagos, por sua vez, também secretam citocinas, que exacerbam o processo inflamatório e a RI. Macrófagos residentes no tecido adiposo apresentam 2 fenótipos: o fenótipo M1 (pró-inflamatório, que secreta TNF- α lfa, IL-1beta, IL-6, óxido nítrico e MCP- [monocyte chemoattractant protein 1]) e o fenótipo M2 (anti-inflamatório, que secreta IL-10 e melhora a sensibilidade à ação da insulina). Mediadores inflamatórios liberados pelo tecido adiposo na obesidade, como os ácidos graxos saturados, as citocinas e interferona γ induzem o recrutamento de monócitos e sua diferenciação para o fenótipo M1
- O excesso de lipídios escapa do tecido adiposo incompetente e disfuncional. A sua deposição em outros tecidos causa lipotoxicidade, com inflamação e disfunção
- O processo inflamatório se estende ao fígado, resultante da esteatose ou da ativação de vias hepáticas do estresse, perpetuando a inflamação. As células de Kupffer,

semelhantes a macrófagos residentes, também são ativadas e liberam citocinas

- A superalimentação e a obesidade ainda favorecem o aumento dos ácidos graxos livres (AGL) circulantes que causam resposta inflamatória nas células do endotélio vascular, nos adipócitos e em vários tecidos, caracterizada por aumento do fator nuclear κB (NF-κB) e do fator inibidor da migração de macrófagos, implicados como fatores causais da RI
- O tecido adiposo visceral desempenha importante papel na defesa do organismo contra patógenos. Na obesidade, além dos macrófagos pró-infamatórios (M1), há aumento de linfócitos B produtores de imunoglobulinas e redução de eosinófilos (produtores da IL-4 que medeia a ativação de M2) e de células T reguladoras (Treg) responsáveis pela manutenção de um ambiente anti-inflamatório.

Todos estes fatores resultam em inflamação sistêmica e estabelecem um elo entre obesidade, SM, RI, DM2 e DCV.

As principais proteínas relacionadas com a inflamação são abordadas a seguir.

■ *Fator de necrose tumoral alfa*

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória com efeitos no metabolismo de lipídios, na coagulação e na função endotelial. Está aumentado em obesos e diabéticos.

O TNF- α ativa o receptor de TNF- α estimulando, por meio de IkkB, a via do NF κB, regulador transcripcional relacionado com a inflamação, com a produção de citocinas e de moléculas de adesão, que participam do processo de aterosclerose. Via IkkB, causa fosforilação em serina de IRS-1, interferindo na sinalização insulínica e na expressão de genes. Também aumenta a síntese de ácidos graxos e de colesterol pelo fígado, contribuindo para a inflamação, lipólise e prejuízo na ação insulínica, o que justifica a correlação entre TNF- α , obesidade e RI.

Os macrófagos na fração vascular do estroma são responsáveis por praticamente todo TNF- α expresso pelo tecido adiposo. Tratamento com glitazonas reprime a expressão de genes dependentes dos macrófagos, um dos mecanismos pelo qual melhoram a SI.

■ *Interleucinas 6 e 8 e proteína quimoatraente de monócitos 1*

IL-6 e IL-8 estão aumentadas na obesidade e são preditoras do desenvolvimento de DM2.

A IL-6 é uma citocina multifuncional que regula a resposta imune, a produção de TG e de PCR pelo fígado e de PAI-1 no tecido adiposo, além de diminuir a ação insulínica, na dependência da degradação do substrato do seu receptor. Aumenta a expressão de SOCS-3 (*suppressor of cytokine signaling 3*) e reduz a de adiponectina. A PCR é um marcador de inflamação vascular, de aterogênese, de RI e da SM e prediz o risco de DM2 e de DCV. Seus níveis diminuem com a perda de peso e dietas hipocalóricas.

A MCP-1 (ou CCL-2) e a IL-8 têm papel fundamental no recrutamento de leucócito nos locais de inflamação.

■ *Ácidos graxos*

Na obesidade, o excesso de AG liberado do tecido adiposo, principalmente o visceral, chega ao fígado onde induz RI e aumento da produção hepática de glicose e de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL)/triglicerídeos (TG), contribuindo para a lipotoxicidade. Os mecanismos responsáveis pela intensificação da síntese de VLDL são: aumento da disponibilidade de substrato, inibição da degradação de apo B mediada pela insulina e redução do *clearance* hepático de insulina, o que contribui para hiperinsulinemia. Os AG são ainda implicados na regulação central da produção de glicose.

A grande disponibilidade de ácidos graxos livres (AGL) para os tecidos resulta na formação de radicais livres durante sua fosforilação oxidativa, no acúmulo intramiocelular de TG e na produção de metabólitos lipídicos tóxicos (*fatty-acyl CoAs*, diacilglicerol e ceramidas) e metabólitos intermediários, que refletem o dano oxidativo e interferem com a cascata de sinalização insulínica, causando a fosforilação em serina dos substratos do seu receptor. O acúmulo de diacilglicerol em músculos e no fígado ativa a via proteinoquinase K teta (PKCu), ativando a cascata de quinases serina-treonina, conduzindo a fosforilação de IRS-1 em serina. Consequentemente, há diminuição da captação e oxidação de glicose, inibição da atividade da glicogênio-sintase e da síntese de glicogênio. Isso talvez explique por que a tolerância alterada à glicose (IGT) é observada frequentemente na obesidade. A oxidação lipídica está

aumentada sistemicamente, incluindo nas musculaturas esquelética e cardíaca e no fígado, nos estados insulinorresistentes e na esteatose. Os AGs também participam na disfunção das células beta, mediada por estresse oxidativo. O dano oxidativo é amplificado pela peroxidação de lipídios estocados, podendo, por sua vez, interferir com a função mitocondrial e SI, e produzir inflamação nos órgãos-alvo.

Já a redução dos níveis de AGs com acipimox facilita a ação da insulina em diabéticas obesas e não diabéticas.

Os AGs saturados são os mais potentes indutores da resposta inflamatória – ativar a via NF- κ B pelos receptores *toll-like* 4 (TLR-4) do sistema imune inato nos macrófagos, o que resulta na ativação da sinalização de IkkB/NF- κ B e de JNK/AP-1 culminando na expressão e secreção de citocinas/quimocinas pró-inflamatórias incluindo IL-1b, IL-6, TNF, MCP-1 etc. Esse mecanismo pode ser atenuado com alta doses de ácido acetilsalicílico, o que resulta na melhora do metabolismo da glicose no DM2 (Figura 32.2).

Mais recentemente, a via de sinalização de nutrientes mTOR (*mammalian target of rapamycin*) parece integrar o acúmulo de nutrientes com a RI.

Os AGLs têm papel importante na progressão para o diabetes, pois induzem *feedback* negativo duplo na secreção e na ação da insulina, e aumentam a produção hepática de glicose. Predizem, inclusive, a progressão de IGT para DM2. Os AGs são associados à disfunção endotelial e à menor síntese de óxido nítrico (NO), prejudicando a vasodilatação mediada pela insulina e contribuindo para a HA e para a dislipidemia da SM, caracterizada pelo aumento de partículas LDL-c pequenas e densas e de TG, além de redução de HDL-c.

■ *Leptina*

A leptina é um hormônio peptídico de 167 aminoácidos que regula o metabolismo energético: aumenta o gasto energético por meio da ativação do sistema nervoso simpático, diminui a ingestão calórica, age na saciedade e no controle do peso. É o sinal metabólico de suficiência energética, informando o SNC sobre o estoque energético periférico. Está envolvida na sinalização insulínica, imunidade e combate a infecções, função vascular e regulação da pressão arterial. É produzida principalmente pelo adipócito diferenciado.

As concentrações e a expressão de leptina estão diretamente associadas à adiposidade, sendo mais elevadas nas mulheres (portadoras de maior quantidade de tecido adiposo subcutâneo), e aos períodos de alto suprimento energético (pós-prandiais). Suprimem os peptídios orexígenos, como AgRP, NPY, MCH, orexinas e GABA, e aumentam os peptídios anorexígenos como POMC e CART e o gasto calórico, contribuindo para a perda de peso.

Diminuição da leptinemia ou resistência à leptina (nos camundongos ob/ob ou db/db) resulta em maior expressão de peptídios orexígenos, causando hiperfagia, hipogonadismo hipogonadotrófico, redução dos hormônios tireoidianos e o hormônio do crescimento.

A leptina é um hormônio sensibilizador da ação insulínica, e sua deficiência favorece o diabetes. Elevações da glicose e insulina estimulam a secreção de leptina pelo adipócito, que, por sua vez, reduz a secreção de insulina pela célula β , aumenta a captação e a oxidação de glicose pelos músculos e diminui a produção hepática de glicose, via redução da secreção do glucagon. Favorece, ainda, a oxidação lipídica, via ativação da 59-AMP-proteinoquinase (AMPK), e limita a deposição ectópica de gordura em fígado e músculos, reduzindo a lipotoxicidade e melhorando a sinalização insulínica nestes tecidos.

O bloqueio da sinalização da leptina é mediado pela ativação da fosfatase PTP-1E e de SOCS-3. Essas proteínas, altamente expressas na obesidade induzida por dieta rica em gordura, restringem a ação da leptina, resultando em resistência.

A hiperleptinemia da obesidade é geralmente associada à resistência à leptina, condição em que ela não reduz a saciedade, mas aumenta a capacidade de estocar gordura e reduz sua oxidação. A resistência à leptina ainda diminui a expressão do gene PPAR- α no fígado, responsável pela ativação de enzimas que oxidam lipídios, que favorecem a esteatose, além do acúmulo ectópico de gordura na musculatura esquelética, no coração e no pâncreas. A hiperleptinemia do obeso, associada à hiperinsulinemia e à RI, incrementa, via ação hipotalâmica, a secreção de catecolaminas que estimulam a lipólise mas podem resultar em HA.

Assim, a resistência à leptina agrava a disfunção do adipócito e o acúmulo de gordura em tecidos não adiposos (lipotoxicidade) e favorece o DM2.

O estado crônico subinflamatório da obesidade é atribuído ao papel da leptina no

estímulo da fagocitose pelos macrófagos, na promoção de células Th1 mediadoras da liberação de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-6. Muitos estudos evidenciarão a associação dos níveis de leptina à doença cardiovascular, embora haja ainda controvérsias.

■ *Adiponectina*

Secretada exclusivamente pelo tecido adiposo, é considerada um marcador de sensibilidade à insulina. É a adipocina mais abundante do tecido adiposo.

É uma proteína multifuncional com efeitos pleiotrópicos, que afeta o músculo esquelético, o fígado, as células endoteliais e da parede vascular. Aumenta a sensibilidade à ação da insulina, via translocação de GLUT-4 para a superfície celular, e a captação de glicose, e reduz a produção hepática de glicose. Aumenta a expressão da proteína desacopladora-2 e da acil-coenzima oxidase no músculo e de receptor gama ativador do proliferador do peroxissoma (PPAR- γ) no tecido adiposo. Induz a ativação e fosforilação de AMPK (proteinoquinase dependente de AMP cíclico) no fígado e músculo esquelético, aumentando a produção de ATP, e, por meio da inibição das enzimas acetil-CoA carboxilase e malonil-CoA, inibe a síntese de AG e favorece sua oxidação. O aumento da expressão ou da ativação desses genes estimula o catabolismo lipídico no fígado e músculos, além de reduzir os estoques de triglicerídios, o depósito ectópico de gordura e o risco de desenvolver obesidade e RI.

Tem potente efeito anti-inflamatório. Suprime a sinalização NF- κ B, reduz a expressão de moléculas de adesão na parede endotelial e estimula a produção do vasodilatador óxido nítrico, contribuindo para a diminuição do risco aterogênico.

A adiponectina trimérica (unidade básica com 247 aminoácidos) é chamada de adiponectina de baixo peso molecular (LMW). Duas unidade de LMW se ligam para formar um hexâmero-adiponectina de médio peso molecular (MMW) e várias unidades formam a adiponectina de alto peso molecular (HMW). HMW parece ser a forma biologicamente ativa da adiponectina, responsável pelos efeitos benéficos antiaterogênicos, anti-inflamatórios e antidiabéticos.

No contexto de doenças metabólicas, tais como DM2, DCV e SM, vários fatores contribuem para a hipoadiponectinemia: citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e estresse do retículo endotelial, a hipoxia do tecido adiposo, a hipertrofia e a apoptose

dos adipócitos e o balanço energético (BE) positivo. A redução de adiponectina favorece e perpetua a inflamação e seus níveis são correlacionados negativamente aos marcadores de inflamação, como PCR, IL-6 e índices de RI. A adiponectinemia aumenta com o exercício e com a perda de peso. Seus níveis são maiores no sexo feminino, e diminuem na obesidade e puberdade, em paralelo ao desenvolvimento de RI.

■ *Resistina*

Produzida pelos adipócitos, mas, mais especificamente pelo estroma vascular e macrófagos, foi associada aos estados inflamatórios, mas sua relação com risco de DCV ou diabetes não foi totalmente estabelecida.

■ *Visfatina*

Adipocina produzida pelos adipócitos, principalmente os da região visceral, é capaz de mimetizar e aumentar a sensibilidade à ação da insulina. Liga-se aos receptores de insulina com efeitos hipoglicêmicos, aumenta a captação e diminui a produção de glicose pelo fígado.

■ *Apelina*

Produzida pelos adipócitos, tem efeitos pleiotróficos que atuam no sistema cardiovascular, no hipotálamo e no eixo adipócito-ilhotas pancreáticas, interferindo na homeostase da glicose e de fluidos, no comportamento alimentar, na regulação do tônus vascular, no inotropismo cardíaco e na imunidade. É potente fator angiogênico e cardioprotetor, mas sua função na obesidade e no risco cardiovascular requer melhor definição.

Outras adipocinas como a proteína ligadora de ácido graxo do adipócito (A-FABP), e a chemerina também estão relacionadas com RI e doença cardiovascular, enquanto a omentina-1 melhora a sensibilidade à ação da insulina.

■ *Endocanabinoides*

A hiperprodução de endocanabinoides pelo tecido gorduroso reduz a expressão de adiponectina, diminui o gasto energético do tecido adiposo e a oxidação de gordura, e

estimula a lipogênese. A insulina inibe a síntese de endocanabinoides, justificando o achado de aumento dos níveis de endocanabinoides nos quadros de RI, que influencia a regulação da homeostase da glicose no fígado, no músculo e no cérebro e na progressão para diabetes.

Outros produtos do tecido adiposo também estão aumentados na obesidade, como a resistina e o cortisol, implicados na piora da ação da insulina; o angiotensinogênio, na HA e inflamação associadas à obesidade e o inibidor 1 do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1), que interfere na fibrinólise e contribui para a patogênese da aterotrombose e da DCV. Mais recentemente, as adipocinas lipocalina 2 (LPN-2) e proteína 4 ligadora do ácido retinoico (RBP-4) também têm sido relacionadas com a RI.

Em resumo, o tecido adiposo, por meio da produção de inúmeras proteínas, coordena uma série de sinais em sintonia com o SNC, o fígado e os músculos, regulando o consumo e os estoques de energia.

A incapacidade do tecido adiposo de estocar ácidos graxos de modo ilimitado parece ser o fator comum dos distúrbios caracterizados por RI. Geralmente, nos estados patológicos, como obesidade, SM e DM2, a célula adiposa hipertrofiada está disfuncional – reduz a liberação de adiponectina e, juntamente com os macrófagos, libera várias proteínas responsáveis pela inflamação e RI.

O estresse oxidativo nas células adiposas é exacerbado pela hipoperfusão tecidual e hipoxia relativa, que promove quimoatração e inflamação. Tais anomalias influenciam adversamente vias metabólicas por mecanismos de lipotoxicidade, estoque ectópico de gordura, inflamação sistêmica e RI. Depósitos de gordura epicárdica, visceral abdominal e intermuscular são mais ativos metabolicamente e pouco sensíveis à insulina. Sua expansão exacerba o fluxo de substratos e citocinas locais e para órgãos vitais, provocando acúmulo de triglicerídos e lesões oxidativas. No fígado, a grande oferta de AG reduz o *clearance* de insulina, expondo os tecidos periféricos, o cérebro e os vasos à hiperinsulinemia, que agrava a insensibilidade à insulina e causa ativação simpática.

Após anos de obesidade, a resistência persistente à captação de glicose, a despeito do mecanismo compensador dos níveis elevados de glicose e insulina, gradualmente leva ao DM2.

► Tecido adiposo do epicárdio e resistência à ação da insulina

O tecido adiposo ao redor do coração, ou tecido adiposo do epicárdio (EAT), está em contato íntimo com os vasos coronarianos e com a superfície dos ventrículos. Tem alta taxa de lipólise e lipogênese e está envolvido com o suprimento de energia para o miocárdio, com a termorregulação, com a proteção do sistema nervoso autônomo cardíaco e com a regulação do diâmetro do lúmen vascular. Compreende 20% do peso cardíaco e está aumentado na obesidade, quando seu efeito cardioprotetor está comprometido, estando relacionado com risco de doença cardiovascular. Tem denso infiltrado de células inflamatórias, principalmente de macrófagos, e produz adipocinas inflamatórias e aterogênicas que comprometem os grandes vasos e a microcirculação cardíaca.

► Fígado e resistência à ação da insulina

O fígado tem papel central na regulação do metabolismo da glicose, dos ácidos graxos e dos aminoácidos. É a principal fonte de produção endógena de glicose (glicogenólise e gliconeogênese), maior local de utilização de AG (esterificação e oxidação), de metabolização de aminoácidos, e o principal local de degradação da insulina. Enquanto camundongos *knockout* para os receptores de insulina no músculo e tecido adiposo têm RI tecidual sem desenvolver diabetes, aqueles *knockout* para receptores de insulina no fígado evoluem com hiperglicemia de jejum e pós-prandial e subsequente diminuição na ação hormonal no músculo, evidenciando o papel fundamental do fígado no processo.

A resistência hepática à ação insulínica impede a supressão da produção hepática de glicose, com forte impacto na elevação dos níveis glicêmicos, evidenciado na relação direta entre produção hepática de glicose e glicemia de jejum (GJ).

Dessa maneira, defeitos da sinalização da insulina na supressão da produção hepática de glicose, tanto diretos (inibição da glicogenólise) quanto principalmente indiretos, via inabilidade na ação periférica de supressão da lipólise e da secreção de glucagon, participam da gliconeogênese e da elevação da glicemia.

O aumento do conteúdo hepático de gordura – doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) – tem importante papel na lesão hepática, no antagonismo da açã

da insulina e na intolerância à glicose. Acúmulo ectópico de lipídios intracelulares favorece a formação do metabólito tóxico diacilglicerol, que ativa a proteinoquinase C epsilon (PKC ϵ), determinando a resistência insulínica. Elevações das transaminases, especialmente a alanino-aminotransferase (ALT), são preditoras de DM2. O aumento de ácidos graxos circulantes e intracelulares (e seus metabólitos) induz inflamação via aumento de fator nuclear NF- κ B. Há ainda maior expressão de genes envolvidos no recrutamento de macrófagos e na inflamação, determinantes importantes na resistência à ação da insulina. Estresse celular causado por espécies reativas de oxigênio, estresse do retículo endoplasmático, hipoxia e lipotoxicidade estimulam as vias inflamatórias.

► Tecido muscular e resistência à ação da insulina

O principal local de armazenamento da glicose após a refeição (75%), principalmente sob a forma de glicogênio, é o músculo esquelético e a diminuição da metabolização não oxidativa da glicose, por alteração da enzima glicogênio sintase, é o principal distúrbio responsável pela inibição da ação da insulina.

Os músculos representam a maior sede de RI, quando o uso preferencial da energia oriunda da oxidação dos AGLs restringe a utilização da glicose, a partir do glicogênio, limita a captação de glicose e a posterior síntese de glicogênio, elevando a glicemia. A alternância fisiológica entre períodos de depleção e repleção de glicogênio, em concordância com as refeições, tende a desaparecer e ser substituída pela elevação permanente nos níveis de glicose e insulina circulantes, o que agrava a RI.

Na obesidade, a lipólise exacerbada e a dieta rica em gorduras proveem uma fonte aumentada de AG ao tecido muscular, favorecendo o seu acúmulo, tanto entre os músculos quanto dentro dos músculos (intramiocelular), e de seus metabólitos tóxicos (ceramidas, diacilglicerol). O diacilglicerol ativa a proteinoquinase C teta (PKC τ) responsável pela fosforilação em serina do substrato de receptor de insulina IRS-1, interferindo com a sinalização insulínica.

Quando a capacidade de oxidar gordura não é suficiente para suprir o excesso alimentar, ou a oxidação não é prontamente ativada, perante maquinaria inadequada para este processo, o excedente de gordura é acumulado em depósitos ectópicos. Assim, boa capacidade de oxidar gordura pode ajudar a manter a concentração normal de lipídios intramiocelulares (IMCL) e a sensibilidade normal à insulina nos obesos. C

acúmulo de lipídios intramiocelulares parece depender, em parte, da reduzida capacidade de oxidá-los, que, por sua vez, é responsável pela economia de energia e dificuldade de perder peso.

A função dos lipídios intramiocelulares na RI foi bem documentado em estudos usando H¹ ressonância magnética nuclear. Infusão intravenosa de lipídios e dieta rica em gordura em humanos aumenta o conteúdo de IMCL, enquanto a perda de peso c^ereduz, em paralelo com a melhora na SI. Drástica perda de peso induzida por derivaçã^ca biliopancreática é associada à redução de IMCL em 86% e normalização da SI, mesmo com a persistência de certo grau de obesidade.

O tecido muscular também secreta proteínas, como a IL-6 e as quimocinas, em resposta à inflamação. A irisina, mioquina com grande impacto na fisiologia do tecido adiposo, é capaz de transformar tecido adiposo branco em marrom e acelerar a termogênese. Sua produção é dependente da expressão de PGC-1 α (coativador 1a do PPAR- γ), importante regulador da biogênese mitocondrial e do metabolismo oxidativo.

► Anomalias mitocondriais e resistência à ação da insulina

Mitocôndrias são as principais organelas que oxidam os ácidos graxos. Essa capacidade oxidativa está diminuída nas condições de RI, obesidade e DM2. Redução da massa mitocondrial e da capacidade oxidativa parece predispor a aumento do conteúdo de gordura intramiocelular e prejuízo da ação insulínica no músculo esquelético, com acúmulo de diacilglicerol. A biopsia de músculos de pacientes com DM2 mostra a diminuição da capacidade oxidativa da mitocôndria. Indivíduos com RI também têm diminuição das fibras musculares tipo 1 (que são mais oxidativas e contêm maior número de mitocôndrias) em relação às do tipo 2 (mais glicolíticas).

Alguns genes que regulam a biogênese das mitocôndrias e o tipo de fibra muscular parecem ser menos expressos em obesos e diabéticos, como os coativadores 1 α (PGC-1 α) e 1 β (PGC-1 β) do receptor gativador do proliferador do peroxissoma (PPAR- γ).

Resta definir se a relação entre a redução da massa mitocondrial e do tipo de fibra muscular com a insensibilidade à ação da insulina e as alterações no metabolismo oxidativo é herdada ou adquirida. Como a insulina aumenta a biogênese de mitocôndrias, estas podem estar reduzidas na situação de RI.

No entanto, os IMCL são paradoxalmente aumentados em atletas, que são extremamente insulinossensíveis. Na obesidade, supõe-se que esse acúmulo seja por diminuição da atividade de betaoxidação do ácido graxo muscular, enquanto em atletas ocorre a despeito de alta capacidade oxidativa. Russel *et al.* postularam que esse paradoxo pode estar associado ao estado de peroxidação dos IMCLs. Os níveis de peroxidação lipídica são 3 vezes maiores nos obesos que no grupo-controle não obeso, mas diminuídos em 45% nos atletas. Esse dado sugere ligação entre peroxidação lipídica e RI, trazendo o conceito de lipídio bom e ruim. O IMCL bom, estocado com adaptação ao treino de *endurance*, é constantemente mobilizado para o exercício físico. Ao contrário, o lipídio ruim, estocado nos obesos, não é mobilizado. Esses lipídios ruins podem afetar a sensibilidade à insulina pela produção de bioproductos da peroxidação lipídica, como HNE-4 e/ou malondialdeído.

Finalmente, a habilidade de perder peso também é relacionada com a capacidade de oxidar gordura. Assim, a economia de energia em alguns obesos parece ser sustentada por defeitos na oxidação lipídica.

O treinamento com exercícios, que aumenta a lipase lipoproteica, a CPT-1 e o número de mitocôndrias, acelera a oxidação de gorduras. Além disso, exercícios de alta intensidade são capazes de alterar o tipo de fibra muscular e a densidade de mitocôndrias.

► Cérebro e resistência à ação da insulina

A insulina modula a expressão de neuropeptídos envolvidos no controle do apetite e atua na homeostase da glicose, interferindo em conexões do SNC que regulam a produção hepática de glicose, a síntese de glicogênio muscular e o metabolismo de gordura nos adipócitos. Alterações na sinalização da insulina no hipotálamo favorecem os distúrbios no metabolismo de carboidratos e a obesidade.

Diminuição da secreção de insulina

Embora a RI inicie a sequência de eventos que levam ao DM2, a falência secretora das células β é necessária e responsável pelo desencadeamento da doença. Ambas têm componentes genético e adquirido.

A elevação crônica dos AGs, acrescida dos picos lipídicos pós-prandiais, prejudica a sinalização da insulina nos músculos e no fígado e aumenta a produção hepática de glicose. Essa situação inicialmente é compensada pela maior biossíntese e secreção de insulina e da massa de células β .

Posteriormente, a piora progressiva da SI, associada a alterações na expressão de genes e na sinalização da insulina pela elevação progressiva dos AG, determina a falência das células β . Apoptose das células β e falência secretória contribuem para o desencadeamento do diabetes. No entanto, qual fator de predisposição é o mais importante – a redução na massa ou a função das células β ? Khan *et al.*, em excelente revisão, analisam esses 2 tópicos, que apresentamos a seguir.

► Diminuição na massa de células beta pancreáticas

Embora a função da célula β seja crítica, a diminuição da massa de células β é um fator importante na progressão para o diabetes. Em indivíduos normais, a massa de células β é mantida pelo equilíbrio entre formação (neogênese, replicação e hipertrofia) e perda (apoptose e necrose). Nos indivíduos obesos ou com RI, para atender à demanda aumentada de insulina, há aumento do número de ilhotas e de células β , além de hipertrofia destas.

As ilhotas de pacientes DM2 têm anormalidades morfológicas. O volume de células é diminuído precocemente, já em condições de alteração da tolerância à glicose, enquanto a massa de células a não se altera, resultando em aumento da relação célula α /célula β . Essa redução da massa de células β ocorre em pacientes de peso normal ou obesos, sendo de 24% naqueles com até 5 anos de diagnóstico do diabetes e de 54%, decorridos 15 ou mais anos.

► Alteração na função das células beta pancreáticas

Defeito na resposta precoce de insulina após glicose oral é bem estabelecido em indivíduos com alteração na tolerância à glicose. Esse defeito é mais proeminentemente detectado no teste de tolerância à glicose intravenosa (GTT IV). Há redução progressiva na resposta aguda de insulina para glicemias de jejum $> 90 \text{ mg/dL}$ que é ausente para glicemias $> 115 \text{ mg/dL}$ e no DM2, embora a diminuição da massa de

células β possa ser ainda pequena. Por outro lado, a resposta a secretagogos diferentes da glicose não é totalmente abolida, mesmo na condição de diabetes.

Várias alterações no padrão secretor da célula β também foram identificadas, como a perda dos pulsos rápidos de secreção de insulina (que ocorrem a cada 15 min) ou daqueles de periodicidade de 80 min a 150 min. Paralelamente, alterações no processo de proteólise da molécula precursora proinsulina em insulina e peptídio C resultam em maior liberação de proinsulina e pró-insulinemia desproporcional.

Assim, há comprometimento global funcional das células β , que interfere com a biossíntese de insulina, sua pulsatilidade e resposta secretora, implicando também inadequada inibição da secreção de glucagon.

No diabetes coexiste a redução da massa e a função de células β . Estudos em animais têm sugerido que a redução da massa não é suficiente para alterar o ritmo de liberação de insulina. Pelo contrário, é acompanhada de melhora da função das células β e da SI, sugerindo que, apenas quando as células β são disfuncionais, há repercussão na homeostase da glicose. Por outro lado, disfunções dessas células podem ocasionar perda da massa de células β , cuja apoptose é favorecida pelas elevações subsequentes da glicemia e AGL. Concomitantemente, alterações no processamento do precursor do polipeptídio amiloide da ilhota (IAPP), o pro-IAPP, parecem atuar nesse processo. Esse peptídio amiloidogênico, secretado pelas células β , geralmente não se agrupa formando fibrilas amiloides, mas este processo tem sido observado no DM2 e implicado na morte e redução da massa de células β .

Conclui-se que a lesão na célula β é multifatorial, geneticamente determinada, possivelmente por vários genes, e influenciada pelo ambiente. Além da maior oferta calórica e do sedentarismo, a mudança na flora intestinal, com predomínio de Firmicutes e redução de Bacteroidetes, a diminuição da diversidade da flora bacteriana, e, portanto, de genes que afetam o metabolismo, tem sido observada na população obesa. Grande parte dos alimentos industrializados ingeridos é absorvida na porção superior do intestino delgado, o que resulta em nutrição inadequada para a flora, cuja disfunção resulta em produção de endotoxinas e inflamação. Por outro lado, excesso de gordura alimentar e restrição de fibras determinam maior eficiência na absorção de nutrientes. A flora interfere ainda na motilidade e na secreção dos hormônios intestinais, modifica a permeabilidade intestinal e sua função imunológica.

que resulta em obesidade, absorção de lipopolissacarídios e inflamação (endotoxemia metabólica).

► Glicotoxicidade e lipotoxicidade

Dois defeitos adquiridos parecem interferir com a secreção de insulina, traduzidos nos conceitos de glicotoxicidade e lipotoxicidade, em que o excesso de glicose, de ácidos graxos e seus metabólitos atuam, de maneira deletéria, sobre as células β pancreáticas.

Na glicotoxicidade, a hiperglicemia crônica depleta os grânulos secretores de insulina, reduzindo sua disponibilidade na demanda secretória. O tratamento intensivo do diabetes, reduzindo os níveis glicêmicos, possibilita a regranulação dessas células e a melhora da resposta insulínica aos estímulos. Rápida eliminação da glicotoxicidade no diabetes recente pode causar sua remissão.

Na lipotoxicidade, a exposição prolongada aos ácidos graxos atua adversamente na conversão de proinsulina em insulina e na sua secreção, e torna as células β disfuncionais. Com o aparecimento do diabetes, o ambiente metabólico é mais deteriorado, acarretando maior declínio funcional das células β .

Paralelamente, a inflamação crônica da obesidade agrava a lesão celular via mediadores inflamatórios, espécies reativas de oxigênio e componentes do complemento que vão culminar com o surgimento do diabetes. Essa inflamação está associada a depósitos amiloides, fibrose e morte celular.

Ferrannini *et al.* analisaram a sensibilidade à ação da insulina (captação de glicose medida pelo *clamp* euglicêmico) e secreção de insulina (deconvolução dos níveis de peptídio C durante o teste oral de tolerância à glicose – TOTG) em estudo *cross-sectional* de pacientes obesos e magros com tolerância normal à glicose (NGT), tolerância alterada à glicose (IGT) e DM2, com o intuito de elucidar a evolução de NGT para DM2. A taxa de secreção de insulina mostrou ser uma curva em formato de U invertido, aumentando de NGT para IGT e decaendo em seguida. Já a sensibilidade à insulina reduziu-se rapidamente do magro com NGT para o obeso com NGT e declinou mais ainda nos pacientes com IGT e DM2. A associação entre sensibilidade insulínica e glicemia de 2 h do TOTG era fortemente dependente do índice de massa corpóreo.

SI e parâmetros dinâmicos da função da célula β explicaram 89% da variabilidade

da glicemia de 2 h no TOTG. A SI estava diminuída em 40% nos obesos com NGT, em 57% nos IGT e em 74% nos pacientes DM2. O mesmo padrão foi observado na secreção de insulina, com decréscimo de 37% nos obesos com NGT, de 62% nos IGT e de 90% nos DM2. Em conclusão, diminuição tanto da SI quanto da secreção de insulina são defeitos precoces, e declinam de maneira semelhante do magro com NGT para o obeso com NGT e daí para o DM2.

Corroborando esses dados, em estudo em índios Pima, a progressão para IGT e DM2 foi acompanhada de diminuição da resposta aguda de insulina em 27% e de adicionais 51%, respectivamente, enquanto nos não progressores, aumentou em 30%.

No geral, os estudos têm mostrado que indivíduos com IGT têm grave resistência à ação da insulina nos músculos, e sensibilidade hepática à insulina pouco diminuída ou normal, sendo caracterizados por defeitos na resposta precoce (0 a 30 min) e tardia (60 a 120 min) de insulina no TOTG. Já aqueles com glicemia de jejum alterada (IFG) têm resistência hepática moderada à ação da insulina e sensibilidade normal no tecido muscular, associada à diminuição da secreção basal e precoce de insulina.

Prevenção do diabetes tipo 2

Considerando que o pré-diabetes não é uma situação benigna, estando já associado a risco aumentado de retinopatia, nefropatia, neuropatia e doença macrovascular, intervenções precoces são indicadas para prevenir essas complicações e o desenvolvimento de DM2.

► Intervenções não farmacológicas

Mudanças no estilo de vida, que incluem dietas hipocalóricas e exercícios de moderada intensidade (que melhoraram a SI) têm efeitos benéficos, comprovados por inúmeros estudos, na redução do risco de progressão da tolerância alterada à glicose para diabetes. São eles: Malmö Study (redução > 50%), DaQuing Study (47%), Finland Diabetes Prevention Study (58%) e Diabetes Prevention Program (58%). Estas foram as intervenções mais efetivas. No entanto, o grande desafio ainda é a manutenção dessas mudanças ao longo da vida.

► Intervenções farmacológicas

Medicamentos que diminuem a RI (metformina e glitazonas) reduzem a absorção de gorduras (orlistate) ou de carboidratos (acarbose) ou melhoram a secreção de insulina (nateglinida) foram avaliados na prevenção do diabetes nos estudos relacionados a seguir:

- *Diabetes Prevention Program* (DPP): intervenção com metformina reduziu o desenvolvimento de diabetes em 31% dos intolerantes à glicose
- *Biguanids and the Prevention of the Risk of Obesity* (BICRO): metformina e mudanças no estilo de vida melhoraram o peso, o perfil de glicose e lipídios e a RI em obesos
- *Troglitazone in the Prevention of Diabetes* (TRIPOD): a troglitazona reduziu em 55% o risco de diabetes em mulheres com diabetes gestacional
- *Pioglitazone in the Prevention of Diabetes* (PIPOD): mesmo grupo anterior no qual prevaleceu baixa taxa de progressão para diabetes
- *Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*(XENDOS): mudanças no estilo de vida e uso de orlistate (inibidor da lipase gastrintestinal) reduziram o peso e a evolução para DM2 em 37% dos intolerantes à glicose
- *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (STOP-NIDDM): tratamento com o inibidor das alfa-glicosidas intestinais (acarbose) reduziu a progressão para diabetes em 25% e causou discreta perda de peso
- *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication* (DREAM): rosiglitazona reduziu o risco de diabetes ou morte em 60% em pré-diabéticos
- *Nateglinide and Valsartana in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR): nateglinida não foi efetiva na redução da progressão para diabetes
- Terapias baseadas no efeito incretínico: o uso de inibidores da enzima DPP-4 (que degrada o GLP-1) ou de análogos de GLP-1 (resistentes à DPP-4) melhora secreção de insulina e a tolerância à glicose. Em animais, aumentam a massa de células b. No entanto, este benefício não se mantém após a suspensão das medicações.

Esses dados sugerem que intervenções farmacológicas associadas a mudanças no estilo de vida podem auxiliar a retardar a progressão do diabetes.

Considerações finais

A manutenção da homeostase normal da glicose depende da interação dinâmica e finamente balanceada entre SI nos músculos, no fígado e no tecido adiposo e secreção de insulina. Mesmo quando ocorre RI intensa, as células β pancreáticas normais são capazes de secretar quantidade hormonal suficiente para superar a alteração na sua ação. Assim, a evolução para DM2 requer a presença de defeitos tanto na ação quanto na secreção de insulina, ambos fatores com importante componente genético e adquirido. O aparecimento de um deles é, com frequência, seguido da emergência do outro. Estudos populacionais sugerem que a RI possa ser o defeito herdado que inicia o processo. Esse defeito compreende anomalias na via da síntese de glicogênio, alterações proximais no transporte e fosforilação de glicose e na transdução do sinal insulínico. Intervenções farmacológicas associadas a mudanças no estilo de vida (dieta e exercícios) podem auxiliar na prevenção do diabetes.

Bibliografia recomendada

- Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Eds.). William's textbook of endocrinology 11th Edition. Saunders. 2008. p. 1563-88.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β -cell deficit arises from increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52:102-10.
- Campbell RK. Fate of the beta cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc*. 2009; 49(Suppl 1):S10-15.
- Caselli C. Role of adiponectin system in insulin resistance. *Mol Genet Metab* 2014;113:155-60.
- De Luca C, Jerrold M. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters*. 2008; 582:97-105.
- Defronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(Suppl 2):S157-63.
- Exley MA, Hand L, O'Shea D, Lynch L. Interplay between the immune system and

- adipose tissue in obesity. *J Endocrinol*. 2014;223:R41-8.
- Ferrannini A, Gastaldelli Y *et al*. Function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:493-500.
- Festa A, Williams K, D'Agostino RJR, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of beta cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2006; 55:1114-20.
- Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(Suppl):S151-6.
- Garber AJ. Combined pharmacologic/nonpharmacologic intervention in individuals at high risk of developing type 2 diabetes: Pro-pharmacologic therapy. *Diabetes Care*. 2009; 32(Suppl 2):S184-8.
- Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev*. 1998; 19:491-503.
- Golay A. Link between obesity and type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19:649-63.
- Golia E, Limongelli G, *et al*. Adipose tissue and vascular inflammation in coronary artery disease. *World J Cardiol*. 2014;6:539-54.
- Harold EB, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AI, Rodbard HW, Henry RR. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008; 6(3): 343-68.
- Iozzo P. Where does insulin resistance start? The adipose tissue. *Diabetes Care*. 2009; 32(Suppl):S168-173.
- Kahn SE, Zraika S, Utzschneider KM, Hull RL. The beta cell lesion in type 2 diabetes: there has to be a primary functional abnormality. *Diabetologia*. 2009; 52:1003-12.
- Khan M, Joseph F. Adipose tissue and adipokines: the association with and application of adipokines in obesity. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:328-592.
- Komolka K, Albrecht E, Wimmers K, Michal JJ, Maak S. Molecular heterogeneities of adipose depots – potential effects on adipose-muscle cross-talk in humans, mice and farm animals. *J Genomics*. 2014;2:31-44.
- Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Stavrou G. Obesity as a consequence of gut bacteria and diet interactions. *ISRN Obes*. 2014;2014:651-895.
- Kraakman MJ, Murphy AJ, Jandeleit-Dahm K, Kammoun HL. Macrophage polarization in obesity and type 2 diabetes: weighing down our understanding of macrophage function? *Front Immunol*. 2014;5:470.
- Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of

- immune response and inflammation. *Nature Clin Pract Rheumatol*. 2007; 3:716-24.
- Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, Van de Werve G, Fantus IG, Giacca A. Mechanism of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284: E12-E19.
- Masoodi M, Kuda O, Rossmeisl M, Flachs P, Kopecky J. Lipid signaling in adipose tissue: Connecting inflammation & metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2014. pii: S1388-1981(14)00209-1.
- McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* 2014;41:36-48.
- Papaetis GS. Incretin-based therapies in pré-diabetes: Current evidence and future perspectives. *WJD*. 2014; 5:817-34.
- Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;6: 24-34.
- Perseghin G. Viewpoints on the way to a consensus session where does insulin resistance start? The liver. *Diabetes Care*. 2009; 32(Suppl. 2):S164-7.
- Pagotto U. Where does insulin resistance start? The brain. *Diabetes Care*. 2009 32(Suppl 2):S174-7.
- Russell A, Gastaldi G, Bobbioni-Harsch E, Arboit P, Gobelet C, Dériaz O, Golay A, Witztum J, Giacobino J. Lipid peroxidation in skeletal muscle of obese as compared to endurance-trained humans: a case of good vs. bad lipids? *FEBS Letters*. 2003 551:104-6.
- Santomauro ATMG, Boden G, Silva MER, Rocha DM, Santos RF, Ursich MJN, Strassman PG, Wajchenberg BL. Overnight lowering of free fatty acids with acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes*. 1999; 48:1836-41.
- Scherer T, Buettne C. The dysregulation of the endocannabinoid system in diabetes— a tricky problem. *J Mol Med*. 2009; 87:663-8.
- Seth S, Martin BS, Atif Qasim, Muredach P, Reilly MB. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52:15.
- Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;37:2237-8.
- Vázquez-Vela MEF, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Mexico Archives of Medical Research*. 2008; 39:715-28.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000; vol. 21: p. 697-738.
- Wajchenberg BL, Nery M, Cunha MC, Silva MER. Adipose tissue at the crossroads i

the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis [Tecido adiposo na encruzilhada no desenvolvimento da síndrome metabólica, inflamação e aterosclerose]. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53(2):145-50.

Yoo HJ, Choi KM. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis World J Diabetes. 2014; 5:357-63.

Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001; 414:782-7.

Obesidade e Metabolismo de Lipídios

Edna Regina Nakandakare e Marisa Passarelli

Introdução

As alterações no metabolismo de lipídios na obesidade vinculam-se ao quadro da síndrome metabólica, caracterizada por um conjunto de fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Esses fatores incluem obesidade abdominal, resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemias e hipertensão arterial. A dislipidemia manifesta-se por hipertrigliceridemia, predomínio de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) pequenas e densas e menor concentração de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C).

Metabolismo de quilomícrons e VLDL na resistência à insulina

No intestino, o conteúdo de triglicerídos depende do aporte deste lipídio advindo da dieta e da síntese *de novo* de ácidos graxos. A proteína de ligação ao elemento responsável a esterol tipo 1 (SREBP1, do inglês:*sterol responsive element binding protein 1*) estimula a transcrição de genes que codificam para enzimas responsáveis pela síntese de ácidos graxos. Sua quantidade e atividade são positivamente moduladas pela insulina. Na vigência de hiperinsulinemia, a ativação de SREBP1 é favorecida, o que culmina na produção de grandes partículas de quilomícrons (QM) com núcleo enriquecido em triglycerídos (TG). A apo B48 é a principal apolipoproteína dos QM e sua condensação às moléculas de TG ocorre pela atividade da proteína microssomal de transferência de triglycerídos (MTP, do inglês: *microssomal transfer protein*), cuja

atividade é aumentada na resistência insulínica. Os quilomícrons são lançados à linfa intestinal, atingindo a circulação sanguínea através do ducto torácico. Conforme descrito a seguir, sua metabolização também é prejudicada, o que contribui para a hiperlipidemia pós-prandial e acúmulo de remanescentes de quilomícrons.

Mecanismo semelhante ocorre no hepatócito com ativação de SREBP1 (principalmente 1 c) e elevada produção de triglicerídios. É importante notar que, em ambos os casos, a via de ativação de SREBP1 na hiperinsulinemia não está sujeita à resistência e é desvinculada do substrato do receptor de insulina (IRS). Não obstante, a atividade da MTP, que é freada pelo sinal insulínico, aumenta na vigência de resistência à insulina. Sendo assim, um grande conteúdo de TG é transferido à molécula nascente de apo B100 (principal componente estrutural das lipoproteínas de muito baixa densidade [VLDL]) levando à secreção de grandes partículas de VLDL (*large buoyant VLDL*). Em decorrência de sua lipidação, há menor degradação da apo B, embora a síntese desta apoproteína não seja afetada.

Além do exposto, a síntese hepática de triglycerídios depende do fluxo de ácidos graxos livres provenientes do tecido adiposo, o qual é grandemente aumentado na resistência insulínica. Nessa condição, o efeito inibitório da insulina sobre a lipase hormônio-sensível do tecido adiposo é muito reduzida, o que possibilita a hidrólise de triglycerídios. Ácidos graxos livres são transportados na circulação, principalmente em associação à molécula de albumina, mas também são ligados às lipoproteínas. O aporte de ácidos graxos ao fígado favorece a ressíntese de TG que são secretados no núcleo das VLDL à circulação.

Por outro lado, uma via insulinoresistente, caracterizada pela redução de IRS-2 e da sinalização subsequente, leva ao aumento na produção hepática de glicose, a qual, associada à maior incorporação de glicose em glicerol-3-P, promove aumento na síntese de triglycerídios.

A captação hepática de lipoproteínas remanescentes desempenha importante função na trigliceridemia no jejum e no período pós-prandial. A captação dessas partículas mais enriquecidas em triglycerídios estimula a formação de VLDL e secreção, de modo que o fígado consiga manter a homeostase no conteúdo de ácidos graxos e triglycerídios.

Catabolismo de quilomícrons e VLDL na resistência à insulina

O catabolismo de quilomícrons e VLDL pela lipoproteína lipase diminui na obesidade em decorrência da diminuição da síntese e atividade da lipoproteína lipase. A insulina é o principal estimulador fisiológico da transcrição do gene da lipase e aumenta a produção de apo CII, cofator para a atividade enzimática. Na resistência insulínica além da diminuição da síntese de lipase e apo CII, observa-se aumento na produção de apo CIII, que diminui a atividade da lipase. Além disso, maior concentração plasmática dos ácidos graxos livres na superfície das lipoproteínas restringe a ação da lipoproteína lipase, pois bloqueia a interação da lipase com QM e VLDL.

O suprimento elevado de ácidos graxos ao tecido muscular leva ao acúmulo de triglicerídios intermiocelulares e intramiocelulares, descritos como importante mecanismo na gênese e na perpetuação da resistência à insulina, por reduzir a sinalização do receptor de insulina, diretamente, por derivados de ácidos graxos, ou indiretamente, por induzir inflamação e estresse de retículo endoplasmático.

Outros efeitos adversos do maior aporte de ácidos graxos advindos do adiposo refletem-se na lipotoxicidade pancreática, que leva à perda da capacidade secretora de insulina pelas células beta, e cardíaca, com alteração morfológica e funcional do coração.

Formação de LDL pequenas e densas

A maior quantidade de lipoproteínas ricas em triglycerídios e de seus remanescentes na circulação sanguínea favorece a atividade da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP). Esta promove a troca de colesterol esterificado de lipoproteínas ricas em colesterol (LDL e HDL) com as partículas ricas em triglycerídios (VLDL lipoproteínas de densidade intermediária [IDL], quilomícrons e remanescentes). Devido ao aumento no conteúdo de triglycerídios, as LDL tornam-se mais suscetíveis à ação da lipase hepática, produzindo partículas menores e mais densas.

Lipoproteínas de baixa densidade pequenas e densas são menos reconhecidas pelos receptores B-E do figado e de células periféricas. Não obstante, por seu tamanho reduzido, atravessam mais facilmente a camada endotelial dos vasos, atingindo a íntima

arterial. Neste compartimento, as LDL podem ser modificadas por oxidação e, então, são captadas pelos macrófagos. Há uma correlação direta entre a trigliceridemia e a formação de LDL pequenas e densas, de onde advém parte da contribuição da hipertrigliceridemia como fator de risco independente para a doença macrovascular aterosclerótica. LDL pequenas também são mais suscetíveis à modificação por glicação e glicoxidação, caso este em que já atinge a camada íntima arterial com modificação química que as tornam avidamente captadas por macrófagos.

Metabolismo das HDL na resistência à insulina

As HDL são inversamente associadas ao risco de doença aterosclerótica, o que decorre de sua atuação no transporte reverso de colesterol, atividades antioxidantas, anti-inflamatória, antiagregante, vasodilatadora, inibição do sistema complemento e melhora da secreção de insulina.

A formação das HDL depende da síntese de apo A-I no fígado e intestino; este último contribui com cerca de 25 a 30% do total de HDL-colesterol circulante no plasma. Nesses órgãos a exportação do excesso de colesterol para as apo A-I leva à geração de pré-betaHDL ou partículas nascentes de HDL. Além disso, grande parte das HDL originam-se durante a metabolização de quilomicrons e VLDL pela lipoproteína lipase. Nesse processo, à medida que se reduz o tamanho das lipoproteínas que contêm apo B, desprendem-se componentes da superfície da partícula, como apoproteínas, fosfolipídios e colesterol livre, que dão origem às pré-beta-HDL.

Apolipoproteínas A-I, principais componentes das HDL, removem colesterol celular por intermédio dos transportadores ABCA-1, os quais, à custa da hidrólise de moléculas de trifosfato de adenosina (ATP), transferem colesterol e fosfolipídios do folheto interno para o externo da membrana plasmática. Forma-se, então, pré-beta-HDL, que também remove colesterol celular, e, à medida que sofre ação da enzima lecitina colesterol aciltransferase, transforma-se em partículas maduras de HDL, denominadas HDL3. Na circulação, o colesterol esterificado das HDL3 pode ser transferido para as LDL e VLDL por intermédio da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP). Em troca, as HDL3 recebem triglycerídos transformando-se em HDL2, as quais também são capazes de retirar colesterol celular, pela interação com os receptores ABCG-1.

No fígado, as HDL2 interagem com os receptores SR-BI, que removem seletivamente o colesterol esterificado, em detrimento do componente proteico da lipoproteína. Esse receptor também está presente nas gônadas e adrenais, nas quais a HDL serve como fonte adicional de colesterol, sob o controle de ACTH e gonadotrofinas.

VLDL, QM e LDL enriquecidas em colesterol podem ser removidas pelo receptores hepáticos B-E e da família LRP (proteínas relacionadas com o receptor de LDL). Por sua conversão a ácidos biliares, o colesterol pode ser eliminado na bile e excretado nas fezes. Esse sistema de remoção de colesterol da periferia e transporte ao fígado é denominado transporte reverso de colesterol.

Em decorrência da resistência insulínica e, consequentemente, do prejuízo na atividade da lipoproteína lipase, forma-se menor quantidade de HDL nascente. Além disso, pelo aumento da atividade da CETP, decorrente da hipertrigliceridemia, há maior transferência de colesterol esterificado das HDL para as VLDL, LDL e quilomícrons, o que reduz o HDL-colesterol. É interessante notar que, vinculada ao aumento da atividade da CETP, está a formação de HDL menores e mais densas associadas ao maior risco de manifestação primária e secundária de doença cardiovascular. O mecanismo é semelhante ao de geração de LDL pequenas e densas pela ação da lipase hepática. Devido ao aumento da atividade da lipase hepática, prevalece o acúmulo de pré-beta-HDL no plasma.

Na obesidade há uma correlação positiva entre a trigliceridemia e a concentração plasmática de pré-beta-HDL e inversa com grandes partículas de HDL2. Embora pequenas partículas de HDL sejam boas receptoras de colesterol celular, a eficiência ao longo do transporte reverso de colesterol, que se traduz em benefício cardiovascular, decorre da maturação das HDL pequenas em partículas maiores e enriquecidas em lipídios, as quais, em última análise, representam a rota final de entrega de colesterol ao fígado para eliminação na bile e excreção fecal.

Na resistência à insulina e hipertrigliceridemia, são descritas alterações em diversas etapas do transporte reverso de colesterol, o que pode contribuir para o acúmulo arterial de colesterol.

Além de mediarem o transporte reverso de colesterol, as HDL exercem papel fundamental na proteção contra oxidação das LDL na parede arterial. Diversos

componentes da estrutura da HDL, como apo A-I, lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), PAF-acetil-hidrolase e, principalmente, a enzima paraoxonase (PON-1), são responsáveis pela função antioxidante dessa lipoproteína.

A PON-1 associa-se inversamente ao risco de aterosclerose em seres humanos e modelos animais experimentais. Sua atividade encontra-se diminuída em mulheres obesas, com aumento na concentração de hidroperóxidos lipídicos (produtos de oxidação lipídica) nas frações de HDL e LDL. Em crianças obesas, a atividade da PON-1 também está reduzida, correlacionando-se positiva e negativamente às concentrações séricas de adiponectina e leptina, respectivamente.

As HDL isoladas de indivíduos com obesidade abdominal são incapazes de contrabalançar o efeito inibitório de LDL oxidadas sobre o relaxamento vascular, o que também agrava o risco de doença cardiovascular em obesos.

Metabolismo de colesterol no tecido adiposo

O tecido adiposo representa de 10 a 20% da massa corpórea dos indivíduos normais. Além de sua principal função na reserva de triglicerídos, apresenta grande estoque de colesterol. Caracteristicamente, no tecido adiposo a maior parte do colesterol encontra-se na forma não esterificada, ao contrário das células que acumulam colesterol, nas quais ocorre principalmente na forma esterificada, como nos tecidos esteroidogênicos e nos macrófagos presentes na lesão aterosclerótica. Nos adipócitos, além de sua presença na membrana plasmática, cerca de 1/3 do colesterol não esterificado acumula-se na monocamada de fosfolipídios presente no citoplasma, que envolve a gotícula de gordura.

Em geral, na maioria das células, o excesso de colesterol não esterificado é deletério, pois a esterificação do colesterol ocorre no retículo endoplasmático, o que possibilita seu estoque em gotículas citoplasmáticas.

As gotículas de colesterol esterificado sofrem contínua hidrólise, que produz colesterol livre biologicamente disponível. No entanto, nos adipócitos, o colesterol livre não é prontamente liberado, devido à sua solubilidade nos triglicerídos, mantendo-se em equilíbrio na gotícula de gordura. A proteína de transferência de colesterol esterificado intracelular facilita o transporte de CE do retículo endoplasmático para a gotícula de gordura.

Apesar do grande conteúdo de colesterol no tecido adiposo, a sua taxa de síntese é baixa, sendo a maior parte proveniente da captação das lipoproteínas circulantes, principalmente de LDL oxidadas e de HDL. Adipócitos de coelhos hipercolesterolêmicos e da linhagem 3T3-L1 captam LDL oxidadas principalmente pelo receptor *scavenger* CD 36, à semelhança dos macrófagos. Outro receptor que remove LDL oxidada (OLR 1) é encontrado em pequena quantidade nos adipócitos, os quais podem aumentar a sua expressão pela ação das glitazonas.

Grande parte do colesterol do tecido adiposo também é captada das HDL por dois processos seletivos, dependente e independente do SR-BI. Na captação seletiva somente o colesterol esterificado é internalizado, não ocorre a endocitose da partícula. Os receptores SR-BI estão localizados na membrana plasmática dos adipócitos, em regiões denominadas cavéolas, que são enriquecidas em colesterol, esfingomielina e caveolina. Nesta região, as HDL ligam-se ao SR-BI e transferem o colesterol esterificado para a cavéola. No entanto, o colesterol esterificado pode ser extraído pela própria HDL ou transferido para membrana em compartimento intracelular, constituindo uma fonte reversível de colesterol esterificado na membrana plasmática. Apesar da abundância dos SR-BI nos adipócitos, sua regulação é pouco conhecida. Estudos demonstram que a insulina e angiotensina II induzem a translocação desses receptores dos sítios intracelulares para a membrana plasmática, provocando aumento do influxo, depósito de colesterol nos adipócitos e redução nas HDL.

A captação do colesterol, pela via independente do SR-BI, é responsável por cerca de 1/3 do colesterol dos adipócitos, e isso ocorre pela associação da apo E ao receptor LRP (*LDL receptor-related protein*). Nesse processo, o colesterol esterificado da HDL é transferido para a membrana plasmática, provavelmente pela CETP presente na superfície da HDL ou secretada pelo adipócito. Esse colesterol esterificado é distribuído na membrana plasmática sem sofrer hidrólise e, subsequentemente, a apo E secretada pelos adipócitos, remove o colesterol esterificado da membrana plasmática. A apo E ligada ao colesterol esterificado é captada e internalizada por endocitose pelo receptor LRP em associação a moléculas de proteoglicanos heparana sulfato.

A remoção de colesterol dos adipócitos ainda não está totalmente esclarecida. Os principais receptores responsáveis pelo efluxo de colesterol, ABCA-1 e ABCG-1, são expressos nos adipócitos, porém os processos para esse transporte de colesterol não

estão completamente esclarecidos. Na doença de Tangier, na qual o ABCA-1 encontra-se com mutação e não funcional, o conteúdo de colesterol no adipócito é normal, indicando que não há contribuição de ABCA-1 na homeostase do colesterol nos adipócitos. No entanto, estudos demonstram que aceptores de colesterol, como apo AI, conseguem mobilizar o colesterol das gotículas de gordura para a membrana plasmática dos adipócitos para serem removidos. Outros resultados demonstram que pequenas quantidades de colesterol oxidado estimulam a síntese de ABCA-1, que facilita o efluxo de colesterol celular.

Nos adipócitos, a sinalização da insulina é dependente da cavéola. Isso ocorre pela translocação das proteínas transportadoras de glicose (GLUT) dos estoques intracelulares para as cavéolas. Fato interessante é que a hexoquinase está localizada junto com os transportadores de glicose nas cavéolas, o que indica que a glicose não é apenas captada nas cavéolas, também pode ser metabolizada. A alteração provocada pela depleção de colesterol nas cavéolas reduz o transporte e o metabolismo de glicose estimulada pela insulina. Isso indica que a diminuição do conteúdo de colesterol na membrana plasmática, uma característica do desequilíbrio de colesterol no adipócito aumentado, deve ser importante no desenvolvimento da resistência à insulina, que é um marcador da célula adiposa do obeso.

Diversos estudos salientam o desequilíbrio do colesterol no adipócito aumentado. Evidências demonstram que a relação entre colesterol e triglicerídios nas gotículas de gordura é constante e independente do tamanho do adipócito. Quanto maior o tamanho do adipócito, maior é o seu conteúdo de colesterol. Portanto, na obesidade, o depósito excessivo de triglicerídios nos adipócitos também é acompanhado pela sobrecarga de colesterol intracelular.

Evidências demonstram que na obesidade, apesar do excesso de colesterol nos adipócitos hipertrofiados, observa-se redução no conteúdo de colesterol na membrana plasmática. Desse modo, a quantidade absoluta de colesterol na membrana por célula pode ser similar à de adipócitos normais, porém, no adipócito hipertrofiado, esse conteúdo de colesterol na membrana sinalizaria uma depleção, decorrente da maior superfície celular. Em função disso, ocorre ativação do fator de transcrição SREBP-2 que promove a transcrição de genes que regulam o metabolismo do colesterol. Dessa maneira, o desequilíbrio na homeostase do colesterol pode determinar disfunções nos

adipócitos. Estudos demonstraram que a depleção aguda de colesterol da membrana plasmática de células adiposas pode influenciar a resposta hormonal e a resistência à insulina. O efeito da depleção do colesterol por longo tempo em adipócitos 3T3-L1 tratados com mevastatina (inibidor da síntese de colesterol) não provocou alterações morfológicas nas células, mas a expressão de vários genes foi modificada, principalmente com aumento na produção de angiotensinogênio, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6). Além disso, a expressão do transportador de glicose (GLUT4) foi reduzida no adipócito que sofreu depleção em colesterol contribuindo também na alteração do metabolismo de glicose.

Estudo em primatas não humanos demonstrou que a ingestão de grande quantidade de colesterol na dieta induziu o aumento no tamanho dos adipócitos viscerais, o acúmulo de colesterol no tecido adiposo visceral e a resposta inflamatória. Dessa maneira, evidencia-se a inter-relação do colesterol alimentar com a disfunção metabólica.

Controle da dislipidemia na obesidade

A dislipidemia na obesidade está associada ao desenvolvimento da resistência à insulina. Inicialmente, diversas medidas deverão ser tomadas para melhora na sensibilidade insulínica, como controle de peso, modificações nos hábitos alimentares e aumento das atividades físicas.

► Dieta e hipertrigliceridemia

A recomendação da dieta no controle da triglyceridemia baseia-se no ajuste da necessidade calórica individual e na distribuição adequada dos nutrientes, ou seja, de 50 a 60% em carboidratos, de 25 a 30% em gorduras (até 10% em gorduras poli-insaturadas, até 20% em monoinsaturadas, até 7% em saturadas e até 1% em trans) e 15% em proteínas do valor calórico total, além de 20 a 30 g/dia de fibras. A redução do excesso de peso, em geral, é suficiente para o controle da hipertriglyceridemia. Isso é decorrente da diminuição da secreção hepática de VLDL e aumento na atividade da lipoproteína lipase. Ocasionalmente, pode ocorrer elevação na concentração plasmática de LDL-C.

Outra recomendação para pacientes portadores de hipertrigliceridemia é suspensão da ingestão de bebidas alcoólicas. O consumo do álcool aumenta a síntese de ácidos graxos e reduz a sua oxidação. O álcool é metabolizado principalmente pela álcool-desidrogenase, que o converte em acetaldeído, que, sob a ação da acetaldeído desidrogenase, forma acetil-CoA, CO₂ e H₂O. O acetil-CoA é precursor de ácidos graxos, utilizados na síntese de TG. Além disso, o consumo crônico de etanol inibe o receptor ativado por proliferadores de peroxissomos alfa (PPAR α), que reduz a oxidação dos ácidos graxos no fígado. Em última análise, o álcool gera energia, poupando sua produção a partir de glicose e de ácidos graxos. O metabolismo hepático do álcool poupa o dos ácidos graxos advindos do tecido adiposo e possibilita maior oferta desses para produção de TG, sua exportação como VLDL e seu acúmulo celular que caracteriza o fígado gorduroso.

Em consequência à melhora da triglyceridemia, ocorre o aumento na concentração plasmática de HDL-C. Isso é decorrente da menor atividade da CETP e do aumento na atividade da lipoproteína lipase.

■ *Ácidos graxos ômega-3*

Os ácidos graxos eicosapentanoico (EPA) e docosa-hexanoico (DHA), existentes no óleo de peixe, e o ácido graxo α -linolênico, presente em óleos vegetais, estão associados a diminuição da triglyceridemia, redução da incidência de morte súbita e infarto do miocárdio, do risco de arritmias e inibição da agregação plaquetária. Os ácidos graxos ômega-3 podem reduzir os triglicerídios em até 30 a 40%, desde que ingeridos em altas doses (pelo menos 4 g/dia).

Tratamento farmacológico

► Estatinas

Embora a hipertriglyceridemia e a redução do HDL-C, sem alteração na concentração do LDL-C, sejam as alterações mais frequentemente presentes na obesidade, as estatinas são utilizadas para a redução do risco de DCV. Esses fármacos agem inibindo competitivamente a HMG-CoA redutase, limitando a síntese do colesterol, que resulta no aumento da produção dos receptores B-E. A redução plasmática média do LDL-C

na maior dose das diversas estatinas, varia entre 45 e 60%. A trigliceridemia é reduzida entre 10 e 25%, enquanto o HDL-C é alterado em cerca de 10%. As estatinas não devem ser consideradas medicamento de primeira escolha em casos de hipertrigliceridemia grave.

► Fibratos

São eficientes na redução da triglyceridemia (de 20 a 50%) e aumento do HDL-C (de 10% a 25%), com efeito variável na concentração de LDL-C. Esse grupo de fármacos ativa o PPAR α , estimulando a oxidação de ácidos graxos, e reduz a síntese hepática de triglicerídos e, consequentemente, a formação de VLDL. Além disso, os fibratos aumentam a atividade da lipoproteína lipase, acelerando o catabolismo das VLDL e do QM, o que contribui para o aumento da formação de HDL. A redução da triglyceridemia também está associada ao aumento do HDL-C, pela menor atividade da CETP. Diversos estudos epidemiológicos demonstraram a eficiência dos fibratos na redução de DCV, entre eles *Helsinki Heart Study* e *Veterans Affairs HDL-C Intervention Trial* (VA-HIT). No entanto, o estudo randomizado e multicêntrico *Fenofibrate Intervention and Endpoint Lowering in Diabetes* (FIELD), desenhado para avaliar a eficácia do fenofibrato na redução de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, em indivíduos com diabetes tipo 2 com e sem coronariopatia isquêmica, após 5 anos de seguimento, demonstrou que não houve diferença na redução desses eventos com tratamento com fenofibrato, embora a utilização de estatinas no grupo placebo possa ter interferido nos resultados. Contudo, ocorreu redução de 24% de infarto do miocárdio não fatal e de 21% na revascularização miocárdica. A análise de um subgrupo do estudo ACCORD indicou que o tratamento com fenofibrato reduziu os eventos cardiovasculares somente nos homens. A análise *post-hoc* dos estudos FIELD e ACCORD demonstrou que fenofibrato está associado à melhora das complicações microvasculares (retinopatia e microalbuminúria) do diabetes tipo 2, de maneira independente da redução de lipídios plasmáticos.

► Ácido nicotínico

É eficaz na redução da triglyceridemia (de 20 a 50%) e considerado o melhor agente na elevação do HDL-C (de 10 a 40%), além de reduzir as concentrações de Lp(a).

[lipoproteína (a)]. Atua inibindo a lipólise no adipócito, que reduz o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado, diminuindo a produção de triglicerídos e VLDL. A lipólise mobiliza o conteúdo de triglicerídos pela ação da lipase hormônio-sensível. Essa enzima é ativada pela fosforilação por via da proteinoquinase A (PKA) em decorrência do aumento na concentração de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). A perilipina é uma proteína que recobre a gotícula de gordura, também fosforilada pela PKA, que possibilita o acesso da lipase hormônio-sensível à gotícula de gordura. O ácido nicotínico, por meio do receptor acoplado à proteína G na membrana celular (GPR109A), inibe a sinalização da proteína G, reduz a concentração de cAMP e consequentemente, a lipólise. A redução na concentração plasmática de triglicerídos está associada ao aumento na concentração de HDL-C, devido a menor atividade da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP). Além disso, o ácido nicotínico estimula a transferência de colesterol pelo transportador ABCA-1 dos macrófagos para a HDL, aumentando o fluxo do colesterol na parede arterial para o fígado. A eficácia do ácido nicotínico na redução de eventos cardiovasculares foi demonstrada em diversos estudos, entre eles *Coronary Drug Project* (CDP) e *HDL Atherosclerosis Treatment Study* (HATS). A associação do ácido nicotínico a estatina foi mais eficaz na redução da espessura da camada íntima-média da artéria carótida em comparação à associação de estatina e ezetimibe.

Bibliografia recomendada

- ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-74.
- Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1225-36.
- Assmann G, Nofer JR. Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Annu Rev Med*. 2003; 54:321-41.
- Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 117:241-50.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Mari EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N*

- Engl J Med. 2001 Nov 29; 345(22):1583-92.
- Carr MC, Ayyobi AF, Murdoch SJ, Deeb SS, Brunzell JD. Contribution of hepatic lipase, lipoprotein lipase, and cholesteryl ester transfer protein to LDL 19 and HDL heterogeneity in healthy women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002 Apr 1; 22(4):667-73.
- Chui PC, Guan HP, Lehrke M, Lazar MA. PPARgamma regulates adipocyte cholesterol metabolism via oxidized LDL receptor 1. J Clin Invest 2005; 115: 2244-56.
- Chung S, Cuffe H, Marshall SM, McDaniel AL, Ha JH, Kavanagh K, Hong C, Tontonoz P, Temel RE, Parks JS. Dietary cholesterol promotes adipocyte hypertrophy and adipose tissue inflammation in visceral, but not in subcutaneous, fat in monkeys. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Sep; 34(9):1880-7.
- Fazio S, Linton MF. Unique pathway for cholesterol uptake in fat cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24:1538-9.
- Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, Bicchiglia V. Paraoxonase activity in high density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(3):1728-33.
- Frohlich J, Fong B, Julien P, Despres JP, Angel A, Hayden M, Mcleod R, Chow C, Davison RH, Pritchard H. Interaction of high density lipoprotein with adipocytes in a new patient with Tangier disease. Clin Invest Med 1987; 10: 377-82.
- Glineur C, Gross B, Neve B, Rommens C, Chew GT, Martin-Nizard *et al.* Fenofibrate inhibits endothelin-1 expression by peroxisome 20 proliferatoractivated receptor α -dependent and independent mechanisms in human endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33:621-8.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med. 1977; 62:707-14.
- Haidari M, Leung N, Mahbub F, Uffelman KD, Kohen-Avramoglu R, Lewis GF, Adeli K. Fasting and postprandial overproduction of intestinally derived lipoproteins in an animal model of insulin resistance. Evidence that chronic fructose feeding in the hamster is accompanied by enhanced intestinal de novo lipogenesis and ApoB48-containing lipoprotein overproduction. J Biol Chem. 2002; 277:31646-55.
- Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. Atherosclerosis. 2008 Mar; 197(1):12-24.
- Hermans MP. Non-invited review: prevention of microvascular diabetic complications by fenofibrate: lessons from FIELD and ACCORD. Diab Vasc Dis Res. 2011;8:180-9.

- Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109:1125-31.
- Kabayama K, Sato T, Saito K, Loberto N, Prinetti A, Sonnino S, Kinjo M, Igarashi Y, Inokuchi J. Dissociation of the insulin receptor and caveolin-1 21 complex by ganglioside GM3 in the state of insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:13678-83.
- Kamanna VS, Kashap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101:20B-6B.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davi T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 26; 366(9500):1849-61.
- Krause BR, Hartman AD. Adipose tissue and cholesterol metabolism. *J Lipid Res* 1984; 25:97-110.
- Kuniyasu A, Hayashi S, Nakayama H. Adipocytes recognize and degrade oxidized low density lipoprotein through CD36. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 295:319-23.
- Le Lay S, Krief S, Farnier C, Lefrère I, Le Liepvre X, Bazin R, Ferre P, Dugail C. Cholesterol, a cell size-dependent signal that regulates glucose metabolism and gene expression in adipocytes. *J Biol Chem* 2001; 276:16904-10.
- Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo F, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA*. 1988; 260(5):641-51.
- Ortegren U, Aboulaich N, Ost A, Strålfors P. A new role for caveolae as metabolic platforms. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18:344-9.
- Perséglol L, Vergès B, Gambert P, Duvillard L. Inability of HDL from abdominally obese subjects to counteract the inhibitory effect of oxidized LDL on vasorelaxation. *J Lipid Res*. 2007; 48(6):1396-401.
- Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2014 Jun 5; 510(7503):84-91.
- Prattes S, Hörl G, Hammer A, Blaschitz A, Graier WF, Sattler W, Zechner R, Steyrer E. Intracellular distribution and mobilization of unesterified cholesterol in adipocytes: triglyceride droplets are surrounded by cholesterol-rich ER-like surface layer structures. *J Cell Sci*. 2000; 113:2977-89.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linar E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *Ann Intern Med*. 2004; 141(11):867-75.

- prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 341:410-8.
- Sasahara T, Yamashita T, Sviridov D, Fidge N, Nestel P. Altered properties of high density lipoprotein subfractions in obese subjects. *J Lipid Res.* 1997; 38(3):600-11.
- Schreibman PH, Dell RB. Human adipocyte cholesterol. Concentration, localization synthesis, and turnover. *J Clin Invest* 1975; 55: 986-93.
- Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JI Decreased IRS-2 and increased SREBP-1 c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell.* 2000 Jul; 6(1):77-86.
- Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. *J Intern Med.* 2008; 263(3):256-73.
- Taskinen M-R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46:733-49.
- Taylor A J, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, Weissman N, Turco M. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med.* 2009; 361:2113-22.
- Tian L, Jia L, Mingde F, Tian Y, Xu Y, Tian H, Yang Y. Alterations of high density lipoprotein subclasses in obese subjects. *Lipids.* 2006 Aug; 41(8):789-96.
- Vassiliou G, Benoist F, Lau P, Kavaslar GN, McPherson R. The low density lipoprotein receptor-related protein contributes to selective uptake of high density lipoprotein cholestryl esters by SW872 liposarcoma cells and primary human adipocytes. *J Biol Chem.* 2001; 276:48823-30.
- Vassiliou G, McPherson R. A novel efflux-recapture process underlies the mechanism of high-density lipoprotein cholestryl ester-selective uptake mediated by the low-density lipoprotein receptor-related protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:1669-75.
- Velamakanni S, Wei SL, Janvilisri T, van Veen HW. ABCG transporters: structure, substrate specificities and physiological roles: a brief overview. *J Bioenerg Biomembr.* 2007; 39:465-71.
- Yvan-Charvet L, Bobard A, Bossard P, Massiéra F, Rousset X, Ailhaud G, Teboul M, Ferré P, Dagher G, Quignard-Boulangé A. *In vivo* evidence for a role of adipose tissue SR-BI in the nutritional and hormonal regulation of adiposity and cholesterol homeostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27:1340-5.
- Zhang Y, Ono-Hernandez A, Ko C, Yasunaga K, Huang LS, Ginsberg HN. Regulation of hepatic lipoprotein assembly and secretion by the availability of fatty acids. I.

Differential responses to the delivery of fatty acids via albumin or remnant-like emulsion particles. J Biol Chem. 2004; 279:19362-74.

Obesidade e Hipertensão Arterial Sistêmica

Décio Mion Jr. e Katia Coelho Ortega

Introdução

O sedentarismo, associado à oferta excessiva de alimentos calóricos, tem contribuído de modo relativamente rápido para o aumento da epidemia da obesidade no mundo. Consequentemente, o número de doenças associadas à obesidade cresce paralelamente, tornando-se um desafio para diferentes profissionais da área da saúde combatê-la, a curto e a longo prazo, ou pelo menos atenuar as consequências decorrentes.

A associação entre obesidade e hipertensão está bem estabelecida. O excesso de peso é associado a maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica desde idades jovens. Na vida adulta, mesmo entre indivíduos fisicamente ativos, o incremento de 2,4 kg/m² no índice de massa corporal (IMC) acarreta maior risco de desenvolver hipertensão. A obesidade central também se associa à pressão arterial. Mecanismos determinantes da associação da massa corporal à pressão arterial não estão totalmente esclarecidos. Parecem estar implicados e conectados ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), sistema renina-angiotensina, sistema endocanabinoide, hiperleptinemia, resistência à insulina, alterações hemodinâmicas, inflamação, disfunção endotelial e estresse oxidativo.

O objetivo deste capítulo é abordar dados epidemiológicos e características da medida da pressão arterial, além dos mecanismos envolvidos na conexão obesidade-hipertensão, que podem auxiliar no planejamento de estratégias terapêuticas visando impedir o desenvolvimento dos distúrbios cardiovasculares associados a essas condições.

Obesidade e hipertensão arterial sistêmica | Dados epidemiológicos

De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) a prevalência global de obesidade, definida como IMC de 30 kg/m² ou maior, está se elevando de maneira alarmante tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. A prevalência de obesidade em adultos nos EUA aumentou de 15% em 1980 para 33% em 2004. Atualmente, cerca de 68% dos adultos americanos estão com sobrepeso ou são obesos. Em um período de 10 anos, a prevalência da obesidade em países em desenvolvimento aumentou de 2,3% para 19,6%.

No Brasil, implantado desde 2006 em todas as capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal, o Vigitel tem como objetivo monitorar a frequência e a distribuição dos principais determinantes das doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) por inquérito telefônico. Essa implantação aconteceu por intermédio da Secretaria de Vigilância em Saúde e da Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa, contando com o suporte técnico do Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde da Universidade de São Paulo (Nupens/USP). Em 2014 foram apresentados os resultados relativos ao oitavo ano (2013) de operação do Vigitel. No conjunto das 27 cidades, a frequência de adultos obesos foi de 17,5%. No sexo masculino, a frequência da obesidade duplicou da faixa de 18 a 24 anos para a faixa de 25 a 34 anos de idade, declinando após os 65 anos. Foi observado que, entre as mulheres, a frequência da obesidade apresentou a tendência de aumentar com a idade até os 54 anos. A frequência de obesidade tendeu a diminuir com o aumento do nível de escolaridade em ambos os sexos. Houve tendência significativa de variação temporal no período 2006-2013, sendo que as frequências de excesso de peso e de obesidade aumentaram em média, respectivamente, 1,3 pp (ponto percentual) e 0,8 pp ao ano.

Em adultos, a obesidade está associada ao aumento do risco de morbidade e mortalidade, principalmente devido a doença cardiovascular e seus fatores de risco. Em paralelo ao aumento da obesidade, a mortalidade devida a doenças cardiovasculares está aumentando rapidamente em países em desenvolvimento. Entre 1990 e 2020, a mortalidade devida a doença coronariana e cerebrovascular aumentará em maior extensão em países em desenvolvimento comparando-se a países desenvolvidos, projetando-se para 2020 que esses países contribuam com 19 milhões

de mortalidade global anual devido à doença cardiovascular, do total estimado de 25 milhões.

Dentre os fatores de risco de doença cardiovascular, está bem estabelecida a correlação entre obesidade e hipertensão arterial. Com o aumento da prevalência da obesidade nos últimos 20 anos, a prevalência da hipertensão arterial, definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg ou em tratamento com anti-hipertensivos, também aumentou durante o mesmo período. Indivíduos obesos apresentam 3,5 vezes maior probabilidade de apresentarem hipertensão e 60% dos adultos hipertensos estão 20% acima do peso. Nos EUA, entre 1988–1994 e 2007–2008, a prevalência tanto de obesidade quanto de hipertensão aumentou em todas as faixas etárias de adultos, embora o maior crescimento tenha sido demonstrado em adultos jovens. Semelhante aos adultos, a prevalência de hipertensão é 3 vezes maior em crianças obesas, comparando-se às crianças não obesas.

Diversos estudos na literatura têm avaliado a relação entre obesidade e hipertensão. Um dos primeiros estudos a demonstrar essa associação foi o de *Framingham*. As relações entre categorias de IMC, fatores de risco para doença cardiovascular e doença vascular foram examinadas prospectivamente em participantes do *Framingham Heart Study* com idade de 35 a 75 anos, acompanhados durante 44 anos. O desfecho primário foi nova doença cardiovascular, incluindo angina *pectans*, infarto do miocárdio, doença coronariana ou acidente vascular cerebral (AVC). Foram comparados indivíduos com sobrepeso (IMC entre 25 e 29 kg/m²) e obesos (IMC ≥ 30 kg/m²), tomando-se como referência pessoas com peso normal (IMC 18,5 a 24,9 kg/m²). O risco relativo (RR) ajustado pela idade para novo diagnóstico de hipertensão arterial foi altamente associado a sobrepeso (gênero masculino: RR 1,46; feminino: RR 1,75). O risco atribuível à população elevado foi relacionado com o excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m²) para o desfecho de hipertensão (26% gênero masculino; 28% feminino), angina *pectans* (26% gênero masculino; 22% feminino) e doença cardiovascular (23% gênero masculino; 15% feminino).

Nos EUA, tanto a hipertensão arterial quanto a obesidade apresentam maior prevalência em afrodescendentes do que em brancos. No estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) foram verificadas as associações entre ganho de peso variações da pressão arterial e incidência de hipertensão arterial em 9.309 indivíduos

dos gêneros masculino e feminino, brancos e afrodescendentes acompanhados durante o período médio de 6 anos. Nesse estudo, o ganho de peso foi associado a elevações da pressão arterial sistólica e diastólica, e da incidência de hipertensão arterial em todos os grupos, mas a magnitude da diferença da pressão arterial foi maior em homens do que em mulheres. Comparando-se aos outros grupos étnicos, a associação foi mais fraca em mulheres afrodescendentes. No entanto, no estudo *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease* (MONICA) não houve diferença entre etnias na associação entre IMC e pressão arterial. Os autores do estudo ARIC justificaram a maior elevação da pressão arterial com o ganho de peso corporal em homens afrodescendentes de meia-idade pelas diferenças no uso de medicações anti-hipertensivas e de tensões sociais. Entretanto, outros autores propuseram que as diferenças nas associações entre pressão arterial e IMC podem sugerir diferentes mecanismos de hipertensão arterial pela etnia.

A obesidade abdominal está moderadamente correlacionada à gordura corporal total (cerca de 0,8). Em alguns estudos foi verificada a associação entre obesidade abdominal e pressão arterial, mas a associação do IMC a medidas da pressão arterial é mais forte do que a medidas de distribuição de gordura abdominal. A distribuição abdominal da gordura corporal está especialmente envolvida na gênese de alterações metabólicas e hemodinâmicas presentes nos indivíduos obesos. A pressão arterial sistólica e a diastólica aumentam linearmente com a elevação da razão cintura-quadril (RCQ) em homens e mulheres.

No Brasil, a revisão de dados relativos à prevalência de hipertensão arterial é dificultada por diferenças metodológicas entre os estudos, como amostragens não representativas, análise de diferentes grupos populacionais, abrangência geográfica restrita, utilização de diversos critérios na definição de hipertensão arterial e abordagens distintas na análise de dados. Inquéritos de base populacional, realizados em algumas cidades do Brasil, mostram prevalência de hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) de 22,3 a 43,9%.

O Vigitel publicado em 2014, com dados do ano de 2013, apresentou que no conjunto das 27 cidades, a frequência de diagnóstico médico prévio de hipertensão arterial foi de 24,1%, sendo maior em mulheres (26,3%) do que em homens (21,5%). A frequência de diagnóstico aumentou com o crescimento da idade e foi maior entre os

indivíduos com menor nível de escolaridade (0 a 8 anos de escolaridade).

A medida da pressão arterial para subsidiar o diagnóstico da hipertensão arterial o mais precocemente possível em pessoas obesas apresenta características específicas que serão discutidas a seguir.

► Medida da pressão arterial em obesos

O principal fator de erro relacionado com a medida da pressão arterial nas pessoas obesas é a relação inadequada entre o tamanho da bolsa de borracha do manguito e a circunferência do braço. Bolsa de borracha estreita em relação ao braço, devido à falta de compressão adequada da artéria durante a inflação, pode elevar falsamente os valores da pressão arterial, o que ocasiona, inclusive, diagnóstico incorreto de hipertensão arterial.

Assim, o primeiro aspecto a ser observado é o uso do manguito adequado à circunferência do braço, de acordo com sua medida. Conforme a diretriz da American Heart Association (AHA) revisada e publicada em 2005, para que a medida da pressão arterial seja feita de maneira adequada, é necessário empregar manguitos mais longos e mais largos, para que ocorra compressão adequada da artéria braquial. A bolsa de borracha deve ser posicionada de modo que seu centro fique sobre o local onde se palpa o pulso da artéria braquial. A AHA sugere que para braços com circunferência entre 35 e 44 cm o manguito ideal deve ter a medida de 16 cm × 36 cm (adulto grande); e para braços com circunferência entre 45 cm e 52 cm, o manguito deve ter medida de 16 cm × 42 cm (a mesma medida usada para a coxa). Na impossibilidade do uso de manguito adequado à circunferência do braço, as outras possibilidades seriam: corrigir a leitura obtida com o manguito padrão de acordo com tabelas próprias; utilizar fita de correção aplicada no manguito ou colocar o manguito no antebraço e auscultar a artéria radial, sendo essa a menos indicada. Em estudo realizado nas Ligas de Obesidade e Hipertensão do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 129 pacientes com IMC de $40 \pm 7 \text{ kg/m}^2$, circunferência de braço de $39 \text{ cm} \pm 4 \text{ cm}$ e circunferência de antebraço de $29 \text{ cm} \pm 2 \text{ cm}$ tiveram a pressão arterial medida no braço com manguito adequado e no antebraço com manguito padrão e 30 pacientes também realizaram a fotopletismografia digital (Finapres®). Os resultados desse estudo indicaram que a medida da pressão arterial no antebraço hiperestimou os

valores quando comparados com aqueles fornecidos pelo Finapres® e com as medidas no braço, além de que a correção desses valores é possível e necessária.

Em relação ao monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA), o excesso de tecido adiposo pode comprometer a detecção das oscilações, assim como a flacidez própria da obesidade pode dificultar a sustentação do manguito ao longo das 24 h. Essas características podem resultar em um número maior de medidas, provocando mais desconforto ao paciente. Além disso, alguns pacientes têm braço curto, em formato de cone. Nessa situação, a distância curta entre o ombro e o cotovelo junto à maior circunferência do braço exige a utilização de manguitos largos e longos, que igualmente poderão resultar em compressão inadequada da artéria braquial e ineficácia na obtenção da pressão arterial. No entanto, o MAPA pode ser usado nesses pacientes como ferramenta adicional na avaliação de risco para eventos cardiovasculares.

Foi demonstrado por Staessen *et al.* que as diferenças interindividuais entre a medida casual da pressão arterial e o MAPA aumentavam com a idade e com o IMC. Kotsis *et al.* avaliaram o impacto da obesidade nos níveis de pressão arterial obtidos pelo MAPA. Nesse estudo foram avaliados 3.216 pacientes hipertensos não tratados ou pacientes que compareceram ao serviço para exames de rotina, distribuídos em diferentes faixas de IMC. Os autores observaram que a taxa de pacientes com hipertensão do avental branco, ou seja, pressão arterial elevada no consultório e normal fora dele, aumentou de 22%, nos indivíduos com peso normal, para 31,7% naqueles com sobrepeso; e para 35,3% nos obesos, sugerindo que diante dessa elevada prevalência de hipertensão arterial isolada no consultório, o MAPA deveria ser considerado nos pacientes obesos. Da mesma maneira, os autores observaram que o percentual de descenso da pressão arterial durante o sono era menor nos obesos em comparação aos indivíduos de peso normal, confirmando achados prévios que mostravam níveis mais elevados de pressão, com maior prevalência de hipertensão do avental branco e padrão de atenuação/ausência do descenso da pressão arterial durante o sono. Além da elevação da pressão arterial sistólica e da diastólica, a pressão de pulso e a frequência cardíaca também se mostraram mais elevadas nos pacientes obesos.

Para determinar a prevalência dos padrões circadianos de pressão arterial e avaliar as condições clínicas associadas ao padrão de ausência/atenuação do descenso da

pressão arterial durante o sono em hipertensos tratados e não tratados, a Sociedade Espanhola de Hipertensão criou um banco de dados para registro do MAPA. Foram computados dados de 8.384 pacientes não tratados e 347.563 pacientes sob tratamento. A prevalência de ausência/atenuação do descenso da pressão arterial durante o sono foi de 41 e 53% nos pacientes não tratados e tratados, respectivamente. Em ambos os grupos o comportamento de ausência/atenuação do descenso da pressão arterial durante o sono foi associado a idade avançada, obesidade, diabetes *mellitus*, doença cardiovascular e renal manifesta. O comportamento de descenso da pressão arterial durante o sono ausente ou atenuado tem se mostrado prognóstico importante de lesão em órgãos-alvo e eventos cardiovasculares. Para cada 5% de atenuação do descenso da pressão arterial durante o sono, há um aumento de aproximadamente 20% na mortalidade cardiovascular. É importante lembrar que a falta do descenso da pressão arterial durante o sono em pacientes hipertensos pode ser indicativa de causa secundária de hipertensão arterial, e entre indivíduos obesos devemos considerar a apneia obstrutiva do sono uma causa secundária de hipertensão arterial que cursa com dificuldade no controle da pressão arterial, e geralmente os pacientes são classificados como resistentes ao tratamento.

As prevalências da hipertensão do avental branco e do efeito do avental branco são bastante variáveis na literatura, e dependem das características da população estudada. Em uma avaliação de mais de 6 mil indivíduos foi observada prevalência geral de 29%, mas quando considerados somente aqueles com IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ a prevalência aumentou para 42%. No estudo THOP, a proporção de efeito do avental branco foi mais elevada em indivíduos obesos (15,7%) que em indivíduos com sobrepeso (2,9%) ou com peso normal (5%). Porém, a relação entre IMC e hipertensão ou efeito do avental branco não é tão evidente na literatura.

Mecanismos associados a obesidade e hipertensão arterial

A hipertensão arterial e a obesidade são duas condições complexas crônicas com origens multifatoriais, a despeito de um único mecanismo de causa e efeito. Os principais mecanismos propostos correlacionando a obesidade à hipertensão arterial incluem aumento da atividade do sistema nervoso simpático, variações hemodinâmicas, ativação do sistema renina-angiotensina, hiperleptinemia, resistência à insulina,

disfunção endotelial e estresse oxidativo (Tabela 34.1).

► Mecanismos renais

Na obesidade, o mecanismo de controle da pressão arterial de diurese e natriurese de acordo com o princípio de ganho infinito está modificado e leva ao aumento da pressão arterial em pacientes obesos. Fisiologicamente, a elevação da pressão arterial aumenta a excreção de sódio e água pela diurese e natriurese pressórica. Quando a excreção de sódio e água excede o consumo, o volume líquido extracelular diminui, reduzindo o retorno venoso e o débito cardíaco, até a pressão arterial retornar ao normal. Inversamente, quando a pressão arterial diminui, o rim retém sódio e água, até a pressão arterial retornar ao normal. Dessa maneira, a natriurese pressórica age como fator fundamental do sistema *feedback* que normalmente estabiliza a pressão arterial e os líquidos corpóreos. Durante a fase precoce da obesidade, antes da perda da função dos néfrons devido à lesão glomerular, ocorre a retenção primária de sódio, devido ao aumento da reabsorção tubular. Este mecanismo pode ser compensado pela vasodilatação renal, aumento da filtração glomerular e das quantidades de água e eletrólitos filtrados. Mas, como consequência de uma compensação incompleta, o volume extracelular está expandido, o que resulta em um ajuste hipertensivo da natriurese pressórica. Há possibilidade de alterações de forças intrarrenais causadas por mudanças histológicas da medula renal, que podem comprimir as alças de Henle e os *vasa recta*.

Tabela 34.1 Mecanismos supostamente causadores da hipertensão relacionada com a obesidade.

Mecanismo primário	Mecanismos relacionados
Retenção de sódio	Efeito antinatriurético da insulina Aumento da atividade do sistema nervoso simpático renal Aumento dos níveis de aldosterona Aumento da atividade do cortisol Compressão anatômica renal
Aumento da atividade do sistema nervoso	Resistência à insulina Renina-angiotensina Leptina/outras adipocinas

simpático	Apneia obstrutiva do sono Polimorfismos do receptor β -adrenérgico Estresse psicossocial
Aumento dos níveis circulantes de renina-angiotensina	Aumento da atividade do sistema nervoso simpático renal
Aumento da renina-angiotensina adiposa	
Prejuízo da função vascular endotelial	Resistência à insulina
Outros mecanismos vasculares	Resistência à insulina Alteração do transporte de íons nos vasos

► Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Apesar da marcante retenção de sódio e expansão do volume extracelular, a obesidade está associada à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Os mecanismos para explicar a ativação do sistema-renina angiotensina-aldosterona na obesidade não estão completamente elucidados. Dentre os mecanismos propostos, consideram-se os fatores genéticos e o sistema reninaangiotensina específico do tecido adiposo branco, que é a forma predominante do tecido adiposo em seres humanos.

O tecido adiposo branco de seres humanos expressa todos os componentes do sistema renina-angiotensina, incluindo a proteína angiotensinogênio, as enzimas renina e conversora da angiotensina e os receptores de membrana para angiotensina II dos subtipos AT1 e AT2, além de sintetizar e secretar a angiotensina II. Considera-se, portanto, a existência de um sistema renina-angiotensina específico desse tecido. Foi demonstrada a participação da angiotensina II produzida localmente pelo tecido adiposo branco na regulação do metabolismo lipídico, do fluxo sanguíneo, do crescimento (hipertrofia e hiperplasia) e da atividade secretora do próprio tecido adiposo branco.

Algumas variantes moleculares nos genes que codificam os peptídos participantes do sistema renina-angiotensina são consideradas fatores de risco genéticos para a hipertensão arterial sistêmica. No entanto, estudos relatam divergências na associação entre essa doença e os polimorfismos nos genes do angiotensinogênio, da enzima de conversão da angiotensina e do receptor AT1 da angiotensina II, por exemplo. Os resultados conflitantes podem, pelo menos em parte, ser explicados pelo tamanho e pela

variabilidade étnica das amostras avaliadas, pelo delineamento experimental e pelas interações gene-gene e gene-ambiente, o que dificulta a análise da contribuição de um fator genético individual para suscetibilidade a uma doença poligênica e multifatorial como a hipertensão.

Elevados níveis plasmáticos e expressão aumentada de angiotensinogênio no tecido adiposo têm sido verificados na obesidade e são fatores que contribuem para o aumento da produção local de angiotensina II nesses pacientes. Estudos experimentais demonstraram que o angiotensinogênio produzido pelo tecido adiposo pode atuar localmente, estimulando a diferenciação de adipócitos locais, e pode entrar na circulação, tendo efeitos sistêmicos. Isso reforça a hipótese de que o aumento da massa de tecido adiposo é um dos responsáveis pelos níveis aumentados de angiotensinogênio e pelo aumento da pressão arterial observada em pacientes obesos. A obesidade aumenta a reabsorção de sódio nos segmentos proximais do néfron que está estreitamente relacionada com o aumento da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e com o aumento da gordura perirrenal. O acúmulo de tecido adiposo perirrenal promove compressão mecânica, aumenta a pressão intrarrenal e obstrui o fluxo de urina. Esses mecanismos levam à retenção de sódio e à elevação dos níveis de pressão arterial. Adicionalmente, a ativação tecidual do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode potencializar o aumento da reabsorção renal de sódio e o desvio da pressão arterial de natriurese, o que contribui para a elevação da pressão arterial e a sensibilidade ao sal presente na obesidade associada à hipertensão arterial.

Os níveis plasmáticos de aldosterona frequentemente estão elevados em pacientes obesos. Essa alteração não pode ser explicada apenas pelo aumento da atividade de renina plasmática ou por outros fatores que promovem a produção de aldosterona. Estudos apontam para um efeito da gordura visceral sobre a esteroidogênese. Além do sistema renina-angiotensina específico do tecido adiposo branco, foi demonstrado que adipócitos humanos isolados secretam fatores estimulantes da esteroidogênese e da secreção de mineralocorticoides pelo córtex da glândula adrenal. Tais fatores ainda não foram bem caracterizados, mas postula-se que por ações parácrinas ou endócrinas, possam diretamente contribuir para o hiperaldosteronismo e consequente desenvolvimento de hipertensão arterial durante a obesidade. O efeito da aldosterona que aumenta os níveis da pressão arterial na obesidade ocorre pela sua ação tanto em receptores para mineralocorticoides quanto para glicocorticoides, localizados em

diferentes tecidos, incluindo cérebro, coração, rins e vasculatura. Alguns autores propõem a ativação local da ação glicocorticoide do adipócito, que induz ativação do sistema renina-angiotensinaaldosterona e medeia a hipertensão sensível ao sal na obesidade. Embora os níveis de glicocorticoides estejam normais na obesidade idiopática humana, considera-se a hipótese de que a ação glicocorticoide intra-adiposa esteja aumentada.

► Alterações estruturais do rim

Dentre as causas de diminuição da função renal, há implicação de fatores que provocam variações da estrutura renal e promovem a perda gradual de néfrons, com impacto sobre a natriurese pressórica. Devido ao acúmulo de tecido adiposo ao redor dos órgãos, a compressão física de ambos os rins devido à obesidade visceral promove o desenvolvimento de doença renal. A compressão renal afeta tanto os elementos vasculares, principalmente os *vasa recta*, quanto tubulares, ou seja, as alças de Henle, levando à ativação do sistema renina-angiotensina e reabsorção de sódio.

A característica histológica primária é glomeruloesclerose segmentar focal, com hialinose e fibrose glomerular, além do acúmulo de lipídios no glomérulo e adesão da cápsula de *Bowman*. As principais causas de lesão renal são: elevado consumo de gordura, expressão aumentada da angiotensina II com o consequente aumento de fatores proliferativos, elevado consumo de proteína e hiperinsulinemia.

A hiperfiltração resultante da elevação do fluxo sanguíneo renal está sempre presente na obesidade, antes da ocorrência da glomerulopatia, sendo considerada causa primária da esclerose gradual do glomérulo, devido ao estresse físico e, eventualmente devido a um círculo vicioso em que os néfrons são lesados, a retenção de sódio aumenta e a pressão arterial alcança valores mais elevados para a manutenção do balanço de sódio.

► Sistema nervoso simpático

A hiperatividade do sistema nervoso simpático é uma característica comum da obesidade tanto em seres humanos quanto em modelos animais. A longo prazo, a hiperatividade do sistema nervoso simpático pode elevar a pressão arterial pela

vasoconstricção periférica e pelo aumento da reabsorção tubular de sódio. Em seres humanos, o maior determinante da descarga simpática muscular e da ativação simpática renal é a gordura corporal. O excesso crônico de ingestão de alimentos apresenta efeito marcante sobre a atividade simpática, e pode ser mediado pela leptina e/ou insulina. Níveis elevados de leptina, uma citocina que regula o peso corporal e níveis elevados de ácidos graxos livres também podem desencadear a ativação simpática.

Vários mecanismos têm sido propostos, associando a obesidade visceral à ativação do sistema nervoso simpático. Dentre eles, incluem-se alterações dos reflexos barorreceptores, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperleptinemia e altas concentrações de angiotensina II circulante. O aumento da reabsorção de sódio e o deslocamento da pressão arterial de natriurese desempenham importante função no aumento da pressão arterial com o ganho de peso.

► Hiperleptinemia

A leptina é um hormônio produzido exclusivamente pelas células adiposas e seus níveis plasmáticos estão altamente correlacionados ($r = 0,63$) ao IMC. Sua função primária é manter o peso corporal estável, com ação direta no hipotálamo para diminuir o apetite e aumentar o gasto de energia. Adicionalmente à sua ação sobre o sistema nervoso central (SNC), a leptina estimula a atividade do sistema nervoso simpático em tecidos periféricos e tem ação direta sobre o rim. Mas, na obesidade, são visualizados níveis extremamente elevados (hiperleptinemia), definindo um estado de resistência à leptina, com distúrbio da regulação do balanço de energia. Postula-se que os níveis circulantes elevados de leptina em obesos humanos aumentem a atividade do sistema nervoso simpático, por meio da superexpressão do neuropeptídio Y. Normalmente, o neuropeptídio Y é suprimido pelos altos níveis de leptina, mas está hiperativado no estado de resistência à leptina, ativando o sistema nervoso simpático e levando à hipertensão arterial. Apesar da resistência à leptina em muitos receptores hipotalâmicos, há preservação do tônus simpático renal, com “resistência seletiva da leptina” e preservação de sua atividade em algumas áreas hipotalâmicas.

Os níveis de leptina parecem estar diretamente relacionados com a quantidade de mRNA para leptina no tecido adiposo branco. Receptores de leptina também foram identificados nas células endoteliais, plaquetas e em macrófagos.

► Resistência à insulina e hiperinsulinemia

Na obesidade, frequentemente detecta-se resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória. Estudos clínicos sugerem uma relação de causa e efeito entre obesidade e resistência à insulina, tendo em vista que ganho/perda de peso correlaciona-se intimamente a diminuição/aumento da sensibilidade à insulina, respectivamente. A resistência à insulina na obesidade contribui para várias alterações metabólicas e cardiovasculares que favorecem o desenvolvimento de condições como a hipertensão arterial.

A resistência à insulina é definida como efeito diminuído da insulina sobre a captação, o metabolismo e o armazenamento de glicose, em virtude da redução da sensibilidade de tecidos periféricos à ação desse hormônio. A hiperinsulinemia compensatória é um sinal evidente de perda da homeostase glicêmica nessa condição. A resistência à insulina na obesidade é um transtorno complexo. Múltiplas vias endócrinas, inflamatórias e neurais são simultaneamente prejudicadas e podem modular vias de sinalização intrínseca à célula e também funcionais em vários tecidos, tais como o hepático, o adiposo e o muscular, além do sistema imune e do sistema nervoso, levando à resistência à insulina.

A resistência à insulina/hiperinsulinemia ocorre na maioria dos indivíduos hipertensos e essa condição constitui uma característica fisiopatológica comum, associando obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial. Dentre os mecanismos propostos para essa associação, insere-se a resistência à insulina na musculatura lisa vascular, com prejuízo nos processos de troca iônica (Ca^{2+} -TPase e Na^+ -ATPase) mediados pela insulina, levando ao acúmulo de Ca^{2+} e Na^+ na parede vascular, o que facilita a ação de agentes vasoconstritores, como a angiotensina II e a norepinefrina. A capacidade da insulina de promover vasodilatação dependente do endotélio por modulação da produção ou liberação do óxido nítrico está prejudicada. Essas observações indicam que a obesidade e a resistência à insulina, independentemente de outros fatores de risco, estão associadas a alterações da função endotelial, além de a hiperinsulinemia compensatória poder induzir remodelamento e hipertrofia de células do músculo liso vascular, contribuindo para o aumento dos níveis de pressão arterial.

A insulina pode ainda estimular o sistema nervoso simpático, aumentar a reabsorção de sódio diretamente nos túbulos renais ou indiretamente, elevando a produção de aldosterona, e sensibilizar as adrenais em relação à ação da angiotensina II. Essas alterações são agravadas pelo fato de que nos rins e no sistema nervoso simpático de indivíduos obesos parece não haver resistência à insulina, como ocorre no tecido adiposo, na musculatura esquelética e no fígado.

► Disfunção endotelial e estresse oxidativo

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento da disfunção endotelial na obesidade não estão completamente esclarecidos. Estudos sugerem que o acúmulo do tecido adiposo branco, com aumento da liberação de citocinas, substratos e hormônios para a circulação, assim como a glicotoxicidade e a lipotoxicidade, estão implicados de maneira independente na gênese da disfunção endotelial associada à obesidade e resistência à insulina.

Estudos também demonstram o importante papel do estresse oxidativo no desenvolvimento de alterações vasculares na obesidade, sendo considerado um dos principais mecanismos por meio do qual a resistência à insulina causa disfunção endotelial. A diminuição da vasodilatação dependente do endotélio na obesidade é acompanhada de redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, que pode estar associada à maior produção de espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido.

Além de prejudicar o equilíbrio na liberação dos fatores envolvidos no controle do tônus vascular pelo endotélio, reduzindo o relaxamento e aumentando a vasoconstrição vascular, o estresse oxidativo promove a proliferação de células do músculo liso vascular, a hipertrofia e a deposição de colágeno, levando a alterações estruturais significativas na parede do vaso. Essas alterações, que ocorrem no indivíduo obeso, podem ter participação importante na gênese da hipertensão arterial.

A liberação aumentada de ácidos graxos livres pelo tecido adiposo na obesidade tem importante papel na patogênese da hipertensão arterial por meio de aumento do tônus simpático vascular, disfunção endotelial, estresse oxidativo e estimulação do crescimento e remodelamento de células do músculo liso vascular. Na maioria dos pacientes obesos, os ácidos graxos livres estão aumentados, inicialmente devido ao

aumento da lipólise promovido pela expansão da massa de tecido adiposo.

Além da elevação dos ácidos graxos livres, as células inflamatórias monócitos/macrófagos também são importantes fatores contribuidores, uma vez que a infiltração e ativação do tecido adiposo por estas células leva à inflamação crônica, ocorrendo respostas inflamatórias de maneira autócrina e parácrina, prejudicando a função do adipócito, incluindo a sinalização da insulina. O aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias e a redução das citocinas anti-inflamatórias podem alterar a função vascular na obesidade. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), uma citocina pró-inflamatória derivada de células endoteliais, do músculo liso vascular e de macrófagos, que está elevado em todos os modelos de obesidade genética e em humanos, além de participar na resposta imunológica está envolvido na gênese de alterações associadas à obesidade. O TNF- α promove aumento da produção de endotelina 1 (ET-1) e angiotensinogênio, além de atuar com outras citocinas na ativação de processos inflamatórios, e apresenta efeitos diretos sobre o sistema vascular, o que prejudica a vasodilatação dependente do endotélio.

De modo similar, a interleucina 1 β (IL-1 β), que apresenta receptores no endotélio e também no músculo liso vascular, além da participação importante na gênese da resistência à insulina, pode influenciar a resposta de relaxamento e contração por alteração dos fatores liberados pelo endotélio envolvidos no controle do tônus vascular.

A adiponectina é uma citocina secretada especificamente pelos adipócitos e circula em concentrações relativamente altas na corrente sanguínea. Ela representa papel fundamental na homeostase energética, principalmente via estimulação da quinase da proteína ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), receptor ativado por proliferador de peroxissomo alfa (PPAR- α) e proteinoquinase ativada por mitógeno (MAPK) no músculo esquelético, no fígado e nos adipócitos. Ao contrário das demais citocinas, a adiponectina está diminuída na obesidade e em transtornos relacionados, como diabetes *mellitus* 2 e doença cardiovascular. O mecanismo implicado nesses efeitos benéficos se explica, pelo menos em parte, pelo fato de a adiponectina alterar o metabolismo lipídico, aumentando a oxidação de ácidos graxos livres em vários tecidos e acelerando seu *clearance* plasmático. Há correlação inversa entre a adiponectina e o TNF- α .

► Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide representa papel importante no controle da ingestão alimentar e do balanço energético, e na massa corporal, que atua por mecanismos centrais e periféricos mediados por 2 receptores acoplados à proteína G, conhecidos como receptores endocanabinoides CB1 e CB2, seus ligantes endógenos, os endocanabinoides anandamida e o 2-araquidonoil glicerol; e as enzimas responsáveis pela biossíntese e degradação desses ligantes. Os endocanabinoides sintetizados localmente e que atuam via receptores CB1 pré-sinápticos estimulam o apetite por meio do estímulo da atividade das AMPK no hipotálamo. Por outro lado, eles inibem a atividade dessa enzima no fígado e tecido adiposo, levando ao acúmulo de gordura nessas regiões, o que em associação ao seu efeito central, contribuiria para o ganho de peso e o aumento do tecido adiposo branco.

A ativação aumentada do sistema endocanabinoide e o consequente aumento da atividade do receptor CB1 resultam em hipertrofia dos adipócitos e níveis reduzidos de adiponectina no plasma, uma característica comum da obesidade e resistência à insulina. Ou seja, essa hiperatividade sustentada do sistema endocanabinoide em tecidos que controlam o balanço energético pode ter, então, papel central não só no desenvolvimento da obesidade como no surgimento dos fatores de risco que a ela se agregam, como a hipertensão arterial.

Resumidamente, na obesidade ocorre alteração do tecido adiposo que está relacionada com produção desregulada de citocinas, aumento de geração de espécies reativas de oxigênio, capacidade diminuída de armazenar o excesso de energia – promovendo a formação de estoques ectópicos de gordura em tecidos como o muscular, hepático, renal, cardíaco e perivasculares, com consequente resistência à insulina e hiperinsulinemia –, e aumento da infiltração de macrófagos, que aumenta ainda mais a produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio. Essas alterações, por sua vez, induzem a ativação do sistema nervoso simpático, do sistema renina-angiotensina e do estresse oxidativo sistêmico, o que contribui para o desenvolvimento da hipertensão arterial associada à obesidade. Os mecanismos visam ao planejamento de estratégias terapêuticas que tenham como meta impedir o desenvolvimento dos distúrbios cardiovasculares associados a essas condições.

Tratamento da hipertensão arterial na obesidade

► Perda de peso no controle da pressão arterial

Logicamente, visto que o aumento do peso corporal está intimamente ligado à gênese do aumento da pressão arterial, nada mais racional do que pelo menos tentar a perda de peso como estratégia para o tratamento da hipertensão arterial em pacientes obesos.

As evidências demonstram a importante relação clínica entre perda de peso e redução da pressão arterial. Metanálise publicada em 2008 que incluiu 38 ensaios clínicos foi categórica em afirmar que a perda de peso induzida por dietas hipocalóricas reduziu cerca de 6 mmHg da pressão sistólica e 4 mmHg da pressão diastólica.

Outra observação importante mostra que a perda de peso mantida a longo prazo está relacionada com a redução da pressão arterial. Em uma amostra de 181 pacientes acompanhados por 4 anos, a perda do peso corporal de 10% foi capaz de reduzir a pressão arterial pelo monitoramento ambulatorial da pressão arterial de 24 h em 6 mmHg para a pressão arterial sistólica e 3 mmHg para a pressão arterial diastólica.

As grandes limitações para essa abordagem no tratamento da hipertensão arterial em pacientes obesos são a dificuldade em perder peso apresentada por alguns pacientes e, principalmente, a inabilidade de manter a perda de peso ao longo do tempo. Para tais situações, o uso de tratamento medicamentoso específico para perda de peso e até mesmo a implementação de técnicas cirúrgicas para esse objetivo podem ser úteis.

► Tratamento medicamentoso da obesidade em pacientes hipertensos

Na prescrição de qualquer medicamento para o tratamento da obesidade, o risco/benefício da tomada de tal conduta deve ser sempre avaliado, particularmente se o paciente tiver hipertensão arterial associada.

Não há dúvida de que a perda de peso é eficiente em reduzir a pressão arterial. De acordo com as diretrizes do National Institutes of Health, o tratamento farmacológico da obesidade deve ser considerado se o paciente tem IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ com comorbidades incluindo-se hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia e/ou apneia obstrutiva do sono que não respondam a dieta, exercícios físicos e

mudanças do estilo de vida.

Mas a perda de peso não deve ser obtida a qualquer custo, mas sim por meio de um planejamento que prime pela segurança, de modo que o paciente possa apresentar todos os benefícios da perda de peso sem ser exposto a riscos excessivos, como apresentar elevação da pressão arterial induzida por um medicamento antibesidade.

Dentre as alternativas de tratamento medicamentoso para obesidade, algumas opções preenchem esses requisitos, embora outras suscitem muita discussão acerca de sua segurança, especificamente para pacientes hipertensos ou com doença cardiovascular manifesta. Tais colocações serão discutidas em separado conforme a medicação em questão.

■ *Sibutramina*

Embora a sibutramina usada como adjuvante a dietas para a perda de peso seja capaz de reduzir em até 10% o peso corporal de indivíduos que a usaram em comparação àqueles que fizeram uso de placebo, além de ser um medicamento que auxilia na manutenção da perda de peso atingida quando usada continuamente, talvez seja a substância disponível para o tratamento da obesidade mais contestada quanto a sua segurança, particularmente em pacientes hipertensos ou com doença cardiovascular instalada.

Muitos desses questionamentos estão intimamente relacionados com seu mecanismo de ação. A sibutramina é um inibidor da recaptação da norepinefrina e da serotonina, sendo considerada uma medicação simpaticomimética. Embora reduza significativamente a ingestão de comida, a ação farmacológica da sibutramina pode, pelo menos em tese, elevar consideravelmente a pressão em pacientes normotensos ou impedir a redução da pressão arterial induzida pela perda de peso em pacientes hipertensos.

Uma metanálise com o objetivo de estudar a inter-relação de perda de peso com sibutramina e pressão arterial incluiu 21 ensaios clínicos e mostrou que apesar de pacientes que usaram a sibutramina terem apresentado consistente perda de peso, houve pequena, mas estatisticamente significante elevação tanto da pressão arterial sistólica como diastólica, da ordem de 1 mmHg a 3 mmHg.

Portanto, com base nesse estudo, a sibutramina deve ser usada com cautela em

pacientes com pressão arterial normal-alta (pressão arterial sistólica entre 135 e 139 mmHg e pressão arterial diastólica entre 85 e 89 mmHg) e, quando prescrita para pacientes hipertensos, eles devem estar com a pressão arterial controlada e ser acompanhados com cuidadoso monitoramento clínico, particularmente quanto à elevação da pressão arterial.

Em 2010, com base em dados não completamente publicados do estudo *Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial* (SCOUT Trial), agências europeias de regulamentação farmacológica suspenderam a comercialização da medicação na comunidade europeia, alegando que os riscos da medicação suplantavam em muito seus benefícios. A Food and Drug Administration (FDA), congênere norte-americana fundamentada no fato de que o estudo incluía grande número de pacientes com doença cardiovascular já instalada ou que apresentavam risco cardiovascular alto, decidiu pela não suspensão do medicamento, optando pela inclusão de uma lista de contraindicações ao uso do produto, incluindo hipertensão arterial não controlada e pacientes com antecedentes de doença cardiovascular, insuficiência ou arritmias cardíacas e acidente vascular cerebral (AVC). Posteriormente, nos EUA o produto deixou de ser comercializado. No Brasil, a Anvisa decidiu manter seu uso, depois de monitorar a substância durante 1 ano. Nesse período, a agência estabeleceu um controle mais rígido sobre a venda, além de medidas de segurança. Os profissionais de saúde são obrigados a notificar qualquer efeito adverso relacionado com o produto, e a validade das receitas é de até 30 dias.

■ *Orlistate*

O orlistate atua bloqueando a absorção de gordura no tubo digestivo ao inibir as lipases pancreáticas. Quanto a sua eficácia, vários ensaios clínicos demonstraram que o orlistate foi mais efetivo que o placebo tanto na perda de peso inicial quanto na prevenção da recuperação do peso perdido quando usado cronicamente. Em média, a perda de peso observada com orlistate variou de 8 a 10% do peso corporal.

Em relação aos seus efeitos na pressão arterial, a perda de peso induzida pelo orlistate foi acompanhada de redução da pressão arterial de forma significativa, em média menos 2,5 mmHg para pressão arterial sistólica e menos 2,0 mmHg para a pressão arterial diastólica. Outro efeito útil do orlistate é a melhora do perfil lipídico:

a redução dos valores de colesterol observada com o uso da medicação parece ser, pelo menos em parte, independente da perda de peso, fato explicado por seu exclusivo mecanismo de ação.

A grande limitação para o uso do orlistate são os efeitos adversos nada desprezíveis no sistema digestivo, que chegam a acometer até 30% dos pacientes tratados com a medicação, além de seus custos significativamente altos. A metade da dose (60 mg) apresentou menos efeitos colaterais, com redução da absorção de gorduras em 25%, quando comparada à redução de 30% com a dose de 120 mg, promovendo manutenção de perda de peso em dois terços ao final de 2 anos, porém, houve redução significante da pressão arterial sistólica somente com o uso da dose maior.

■ *Outros medicamentos*

○ *Antidepressivos*

Dois tipos de medicamentos antidepressivos podem ser usados como tratamento adjuvante da obesidade: a fluoxetina e a bupropiona.

A fluoxetina, ao inibir a recaptação da serotonina, mostrou-se útil na perda de peso a curto prazo quando usada em doses mais altas (60 mg/dia) do que aquelas comumente usadas para o tratamento da depressão (20 a 40 mg/dia). No entanto, a recuperação do peso perdido parece ser maior com essa medicação do que com a sibutramina ou o orlistate, sendo a fluoxetina uma opção para o tratamento de depressão em pacientes obesos, visto que outros antidepressivos, particularmente os tricíclicos, cursam com ganho de peso.

A bupropiona está reservada para a prevenção do ganho de peso relacionado com a interrupção do tabagismo. Além de ser um adjuvante útil na tentativa de parar de fumar, a bupropiona induz perda de peso superior ao placebo.

Tanto a fluoxetina quanto a bupropiona não apresentam interação em relação à pressão arterial, e podem ser usadas com segurança em pacientes hipertensos.

○ *Metformina*

Ensaios clínicos realizados em pacientes diabéticos com metformina mostraram uma

discreta, porém significativa, redução do peso com o uso da medicação – menos 1 kg a 2 kg – em comparação com placebo.

Embora a metformina não possa ser classificada como um medicamento para perder peso, parece ser uma opção interessante para pacientes com síndrome metabólica, intolerância à glicose ou diabetes já instalado. Os benefícios na redução da pressão arterial observados com o uso da metformina são relacionados exclusivamente com seus efeitos na perda de peso.

○ Rimonabanto

O rimonabanto, um bloqueador específico dos receptores endocanabinoides, importante sistema envolvido na regulação do apetite, parecia ser uma substância promissora na luta contra a obesidade.

Os pacientes incluídos em ensaios clínicos desenhados com a medicação apresentaram significativa redução de peso, circunferência abdominal e melhora em vários distúrbios metabólicos e hemodinâmicos, inclusive na pressão arterial. No entanto, o elevado número de eventos adversos ligado a doenças psiquiátricas observado com o uso da medicação após o início de sua comercialização forçou a retirada do mercado; sendo assim, o rimonabanto não está mais disponível para uso clínico.

○ Incretinas|Agonistas GLP-1 e inibidores DPP-4

As incretinas apresentam um papel importante na homeostase da glicose pelo aumento da liberação de insulina das células β pancreáticas e supressão da liberação do glucagon pelas células α . Peptídio 1 glucagon-like (GLP-1) é a maior incretina endógena, mas é rapidamente metabolizada, não apresentando utilidade terapêutica. Os agonistas de GLP-1 injetáveis, ou seja, exenatida e liraglutida, mimetizam o GLP-1 endógeno, têm duração maior de ação e são indicados para o diabetes *mellitus* tipo 2. Os agonistas GLP-1 aumentam a secreção de insulina dependente de glicose, suprimem a secreção inapropriada de glucagon e diminuem o esvaziamento gástrico. Desta maneira, têm se mostrado úteis para a melhora do controle glicêmico, diminuição do apetite e aumento da saciedade, sugerindo um possível papel para o tratamento da obesidade.

Os inibidores de uso oral da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) que prolongam a meia-vida do GLP-1 endógeno são a sitagliptina, a saxagliptina e a linagliptina.

Ensaios clínicos conduzidos para a avaliação da eficácia da exenatida demonstraram reduções significantes do peso corpóreo e da pressão arterial sob período prolongado de tempo, embora a diminuição da pressão arterial tenha sido pequena. Ao comparar o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 com a exenatida, a sitagliptina e a insulina em estudo retrospectivo, os tratamentos em que foram usadas as incretinas foram associados a perda de peso, enquanto no grupo tratado com insulina houve pequeno ganho de peso. A perda de peso foi associada a pequenas reduções tanto da pressão arterial sistólica quanto da pressão arterial diastólica em todos os grupos de tratamento. Achados semelhantes foram verificados com o uso da liraglutida em comparação com sulfonilureia ou insulina.

► Cirurgia bariátrica

As abordagens cirúrgicas são reservadas para pacientes obesos mórbidos, com IMC \geq 40 kg/m², hipertensão arterial e outras comorbidades.

Em metanálise de 136 estudos para a avaliação do impacto da cirurgia bariátrica sobre a perda de peso e as comorbidades relacionadas com a obesidade, incluindo-se diabetes e hipertensão, a porcentagem média de redução do peso foi de 61% para todos os pacientes, com resolução do diabetes em 77%, enquanto a hipertensão foi resolvida em 62% dos pacientes.

No *Swedish Obese Subjects Study* foram avaliados 4.047 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica e reavaliados após 2 e 10 anos, comparando-se àqueles tratados convencionalmente. Após 2 anos, o peso dos pacientes aumentou em 0,1% no grupo-controle e diminuiu 23% no grupo submetido à cirurgia bariátrica. Após 10 anos, o peso havia aumentado 1,6% no grupo-controle e diminuiu 16,1% no grupo submetido à intervenção cirúrgica. Após 2 anos, o grupo submetido à intervenção cirúrgica apresentou significantes diminuições da pressão arterial (-4 mmHg para a pressão arterial sistólica e $-5,2$ mmHg para a pressão arterial diastólica, quando comparado ao grupo-controle ($+0,5$ mmHg e $+0,3$ mmHg, para pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente). Aos 10 anos, no grupo submetido à cirurgia, a pressão sistólica havia aumentado 0,5 mmHg do valor basal inicial, enquanto no grupo controle

aumentou 4,4 mmHg. Por sua vez, a pressão diastólica permaneceu 2,6 mmHg abaixo da inicial no grupo da cirurgia, enquanto no grupo-controle, 2 mmHg abaixo do inicial. Embora o controle da pressão arterial tenha sido maior no grupo submetido à cirurgia tanto em 2 anos (21% controle vs. 34% cirurgia) quanto em 10 anos (11% controle vs. 19% cirurgia), nenhuma diferença na incidência de hipertensão foi verificada entre os grupos nas análises de 2 e 10 anos.

A análise de subgrupo dos pacientes com doença cardíaca isquêmica demonstrou perda de peso mantida após a cirurgia e diminuição da incidência de hipertensão (cirurgia: -15% após 2 anos e -23% após 10 anos; controle: +21% após 2 anos e 0% após 10 anos). Assim, a cirurgia bariátrica demonstrou apresentar efeito benéfico sobre o peso corpóreo e hipertensão tanto a curto quanto a longo prazo.

► Anti-hipertensivos em pacientes obesos

Em geral, medicamentos anti-hipertensivos serão necessariamente prescritos em pacientes obesos que não alcançam a meta de controle da pressão arterial apenas com a redução de peso, ou que simplesmente não conseguem perder peso ou sustentar a perda de peso.

Na ausência de ensaios clínicos desenhados especificamente para se avaliar o desempenho de diferentes anti-hipertensivos em pacientes obesos, algumas considerações oriundas de estudos observacionais ou de análise *post hoc* de grandes ensaios clínicos realizados com essas medicações necessitam ser relatadas:

- Existe um contraponto importante no uso de betabloqueadores em pacientes obesos, visto que essas medicações, provavelmente por reduzirem o gasto metabólico basal do indivíduo, dificultam a perda de peso. Aliados a essa observação, soma-se o fato de que os betabloqueadores podem causar efeitos metabólicos adversos, como aumento da resistência à insulina e piora da dislipidemia, duas condições frequentes em pacientes obesos; além de apresentarem um conhecido efeito adverso de causar intolerância ao exercício físico, instrumento adjuvante importante no tratamento da obesidade. Tudo isso contraindicaria ainda mais o uso de betabloqueadores nessa população, portanto, não devem ser usados como primeira classe de medicamento no tratamento da hipertensão arterial em pacientes obesos e

hipertensos, salvo se o paciente apresentar comorbidades associadas que obriguem o uso dessa classe de medicação, como doença coronariana, insuficiência cardíaca e alguns tipos de arritmias

- Os mesmos receios de efeitos metabólicos adversos também têm sido apontados como contraindicação relativa ao uso de diuréticos como anti-hipertensivos em pacientes obesos. No entanto, evidências mais recentes indicam que o uso de baixas doses de diuréticos tiazídicos, de 12,5 mg a 25 mg de hidroclorotiazida ou clortalidona, limitariam o aparecimento desses efeitos adversos. Além do mais, diuréticos reduzem de maneira expressiva a pressão arterial em pacientes classificados como “sal-sensíveis”, em que há significativa parcela de pacientes obesos. Portanto, visto sua boa potência anti-hipertensiva, aliado ao baixo custo de aquisição, os diuréticos são apontados como alternativa interessante para o tratamento da hipertensão arterial em pacientes obesos, desde que usados em baixas doses
- Diretrizes clínicas para o tratamento da hipertensão arterial sugerem que inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas da angiotensina II ou bloqueadores dos canais de cálcio devem ser as classes de anti-hipertensivos preferencialmente prescritas para pacientes obesos. Tais indicações são baseadas na ausência de efeitos metabólicos indesejáveis com o uso dessas medicações, somado ao fato de que em alguns estudos os inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram capazes de prevenir o aparecimento de novos casos de diabetes, risco sempre presente em pacientes obesos (Tabela 34.2).

Tabela 34.2 Tratamento anti-hipertensivo na obesidade e hipertensão arterial: benefícios potenciais e efeitos adversos.

Classe do fármaco	Benefícios potenciais	Efeitos adversos potenciais
Diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> • Diurese • Natriurese 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Sensibilidade à insulina • ↑ LDL, triglicerídeos
Alfabloqueadores	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Colesterol total • ↑ Sensibilidade à insulina • Vasodilatação 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão ortostática
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Sensibilidade à insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse
Antagonista do receptor da angiotensina II	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Aldosterona • Natriurese • ↑ Sensibilidade à insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Angioedema

	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Esteatose hepática • ↓ Frequência cardíaca • ↓ Liberação de insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Sensibilidade à insulina • ↑ Triglicerídios
Betabloqueadores	<ul style="list-style-type: none"> • Natriurese • Vasodilatação 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema
Simpaticolíticos de ação central	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Atividade simpática 	<ul style="list-style-type: none"> • Fadiga • Sedação • ↓ Metabolismo de ácidos graxos

LDL: lipoproteína de alta densidade.

Bibliografia recomendada

Canoy D, Luben R, Welch A *et al.* Fat Distribution, body mass index and blood pressure in 22,090 men and women in the Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk) study. *J Hypertens.* 2004; 22(11):2067-74.

Davis BR, Oberman A, Blaufox MD, Wassertheil-Smoller S, Hawkins CM, Cutler J *et al.* Effect of antihypertensive therapy on weight loss. The trial of antihypertensive interventions and management research group. *Hypertension.* 1992; 19(4):393-9.

De La Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M *et al.* Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. *Hypertension.* 2009; 53(3):446-72.

Den Hond E, Celis H, Vandenhoven G, O'Brien E, Staessen JA. THOP investigator Determinants os white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. *Blood Press Monit.* 2003; 8(1):37-40.

Doll S, Paccaud F, Bovet P *et al.* Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing countries. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26(1):48-57.

Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, de Buyzere M *et al.* Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008; 51(1):55-61.

Ferreira SRG, Moura EC, Malta DC, Sarno F. Frequência de hipertensão arterial fatores associados: Brasil, 2006. *Rev Saúde Pública.* 2009; 43(Suppl 2):98-106.

Fields LE, Burt VL, Cutler JA *et al.* The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension.* 2004; 44(4):398-404.

Ford ES, Zhao G, Li C, Pearson WS, Mokdad *et al.* Trends in obesity and abdominal obesity among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States. *Am J*

- Hypertens. 2008; 21(10):1124-8.
- Frohlich ED, Susic D. Mechanisms underlying obesity associated with systemic and renal hemodynamics in essential hypertension. Curr Hypertens Rep. 2008; 10(2):151-5.
- Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, Luft FC, Sharma AM. Hormonal regulation of the human adipose-tissue rennin angiotensin system relationship to obesity and hypertension. J Hypertens. 2002; 20(5):963-75.
- Hall JE, Silva AA, Paula RB, Liu J, Tallam L. Obesity-associated hypertension and kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2003; 12(2):195-200.
- Hankinson AL. Epidemiologic and pathophysiologic links between obesity and hypertension. Current Cardiovascular Risk Reports. 2009; 3:264-71.
- Harris MM, Stevens J, Thomas N *et al*. Associations of fat distribution and obesity with hypertension in a bi-ethnic population: the ARIC study. Atherosclerosis risk in communities study. Obes Res. 2000; 8(7): 516-24.
- Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB *et al*. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. Diabetes Care. 1998; 21(8): 1288-94.
- Horvath K, Jeitler K, Siering U, Stich AK, Skipka G, Gratzer TW *et al*. Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2008; 168(6):571-80.
- Juhaeri J, Stevens J, Chambless LE, Tyroler HA, Rosamond W, Nieto F *et al*. Associations between weight gain and incident hypertension in a bi-ethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. International Journal of Obesity. 2000; 26(1):58-64.
- Kang YS. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism. Electrolyte Blood Press. 2013; 11(2):46-52.
- Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation. 2006; 113(15):1888-904.
- Kim SH, Lee YM, Jee SH, Nam CM. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. Obes Res. 2003; 11(9):1116-23.
- Kotchen TA. Obesity-Related Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Am J Hypertens. 2010;23(11):1170-8.
- Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. Hypertension. 2005; 45(4):602-607.
- Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. J Hypertens. 2008; 26(10):2051-60.

- hypertension. *Hypertension Research*. 2010; 33(5):386-93.
- Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Ige LI, Lloyd-Jones D, Sowers J. Obesity related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment. A position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2013; 15(1):14-33.
- Lobato NB, Akamine EH, Tostes RC, Carvalho MHC, Fortes ZB. Obesidade hipertensão arterial. *Hipertensão*. 2009; 12(1):4-12.
- Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007; 132(6):2087-102.
- Pacher P, Steffens. The emerging role of the endocannabinoid system in cardiovascular disease. *Semin Immunopathol*. 2009; 31(1):63-77.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN *et al*. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans. A statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005; 111(5):697-716.
- Pierin AMG, Alavarce DC, Gusmão JL, Halpern A, Mion Jr. D. Blood pressure measurement in obese patients: comparison between upper arm and forearm measurements. *Blood Press Monit*. 2004; 9(3):101-5.
- Pierin AMG, Mion Jr. D. Medida da pressão arterial no paciente obeso: o método indireto com técnica auscultatória e a monitorização ambulatorial. *Rev Bras Hipertens*. 2000; 7(2):161-5.
- Pierin AMG, Mion Jr. D, Alavarce DC, Lima JC. Medida da pressão arterial no paciente obeso. *Hipertensão*. 2000; 3(1):29-34.
- Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev*. 2007; 21(12):1443-5.
- Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2004; 45(1):9-14.
- Schillaci G, Pasqualini L, Vaudo G, Lupattelli G, Pirro M, Gemelli F *et al*. Effect of body weight changes on 24-hour blood pressure and left ventricular mass in hypertension: a 4-year follow-up. *Am J Hypertens*. 2003; 16(8):634-9.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Jul;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010 Oct;95(4):553.
- Staessen J, O'rien E, Atkins N, Bulpitt TJ, Cox J, Fagard R *et al*. The increase in blood pressure with age and body mass index is overestimated by conventional

- sphygmomanometry. Am J Epidemiol. 1992; 136(4):450-9.
- Vigitel Brasil 2013: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. - Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- Vinyoles E, Felip A, Pujol E, De La Sierra A, Durà R, Del Rey RH. Spanish Society Hypertension ABPM Registry. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension J Hypertens. 2008; 26(3): 438-45.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. Arch Intern Med. 2002; 162(16):1867-72.

Obesidade e Doença Cardiovascular Tromboembólica

Alexandre de Matos Soeiro, Fernando Luiz Torres Gomes, Tatiana de Carvalho Andreuci Torres Leal, Karina Tiemi Setani, Erica Sakamoto e Carlos V. Serrano Jr.

Introdução

A obesidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura que provoca riscos à saúde. Apesar da baixa especificidade, o índice de massa corporal (IMC) ainda é uma ferramenta extremamente útil para avaliar o excesso de gordura corporal, principalmente em estudos de populações, sendo $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ uma confirmação da doença. Contudo, é importante ressaltar que este não descreve as variações na composição corporal de cada indivíduo, desconsiderando também fatores como idade, sexo e etnias.

Cada vez mais prevalente, a obesidade já é considerada uma epidemia que provoca grandes problemas para a saúde pública, principalmente nos países ocidentais. De acordo com os dados da OMS, em 2005, aproximadamente 20 milhões de crianças (com idade inferior a 5 anos) sofriam de sobrepeso, chegando a 1,6 bilhão nos adultos. Não menos assustadores, os números de obesos alcançavam 400 milhões. A estimativa para 2015 é que cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam acima do peso e que 700 milhões sejam obesos. Antes considerado um problema apenas de países desenvolvidos, a obesidade mostra-se atualmente em contínua ascensão também nos países em desenvolvimento, particularmente nos industrializados. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) indicam que, em 2010, cerca de 50% da população brasileira encontrava-se acima do peso, e, dentro desse grupo, aproximadamente 25% milhões eram obesos (Figura 35.1).

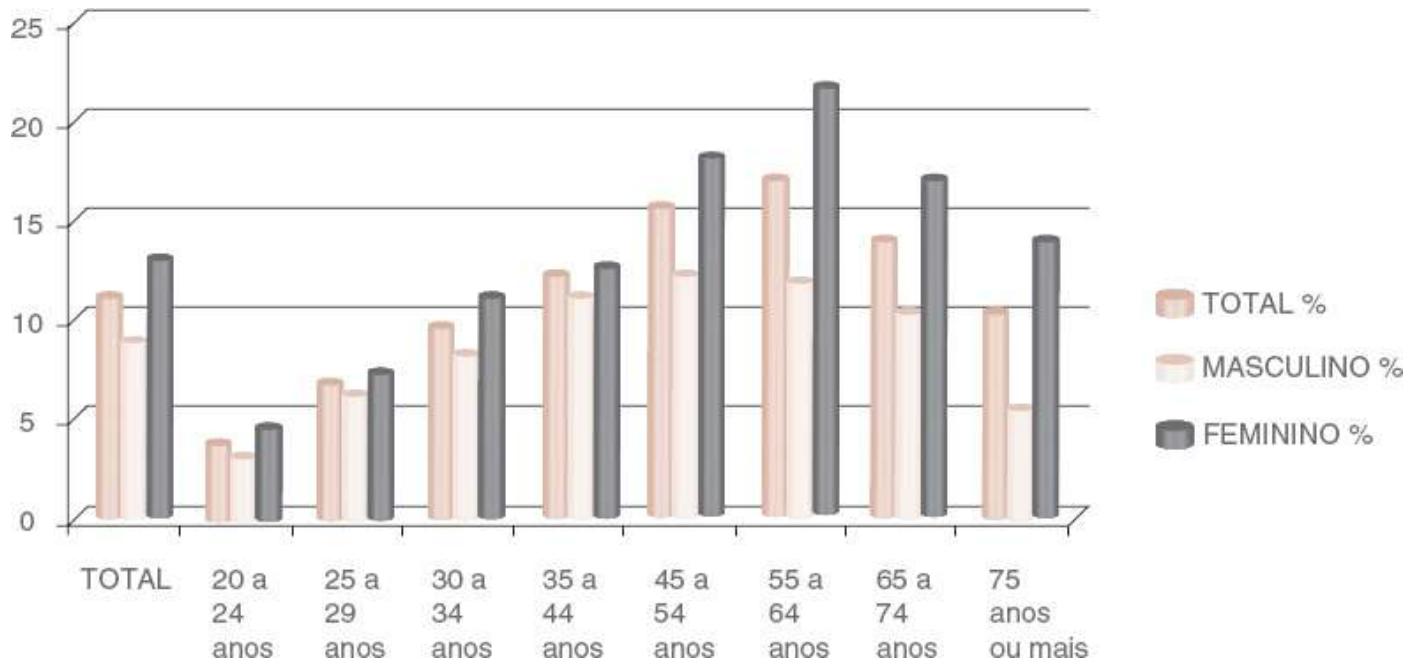


Figura 35.1 Prevalência de obesidade por sexo na população com 20 anos de idade ou mais, segundo grupos de idade no Brasil em 2003. Dados expressos em porcentagem.

Além dos indicadores epidemiológicos preocupantes, outras características atraem atenção para o maior conhecimento da obesidade. Verificou-se, por exemplo, que, mesmo após o controle de fatores de risco como o diabetes *mellitus* (DM), a hipertensão arterial (HA) ou a dislipidemia, as chances de eventos cardiovasculares permanecem elevadas em pacientes obesos, o que indica que a obesidade já é, por si só, um fator de risco independente (Tabela 35.1). Sabendo que as doenças do aparelho circulatório correspondem à principal causa de morte no Brasil e no mundo, fica evidente a necessidade de se entender mais sobre essa relação. Entre as doenças cardiovasculares (DCV) mais prevalentes, podem-se destacar as doenças coronariana e cerebrovascular, a trombose venosa profunda, o tromboembolismo pulmonar (TEP) e o infarto do miocárdio.

Assim, considerando a atual tendência mundial, o conhecimento mais aprofundado da obesidade e de sua relação com DCV passa a ser cada vez mais necessário tanto para contribuir com os tratamentos de ambas as enfermidades como para garantir a prevenção.

Tabela 35.1 Risco aumentado para doenças relacionadas com a obesidade em relação direta com o aumento do índice de massa corporal (IMC, kg/m²). Dados em porcentagem.

Doença	IMC < 25	IMC 25 a 29,9	IMC 30 a 34,9	IMC ≥ 35
Diabetes tipo 2	1,00	2,42	3,35	6,16
Colecistopatia calculosa	1,00	1,97	3,30	5,48
Hipertensão arterial	1,00	1,92	2,82	3,77
Artrite	1,00	1,56	1,87	2,39
Acidente vascular cerebral	1,00	1,53	1,59	1,75
Doença cardiovascular	1,00	1,39	1,86	1,67

Fisiopatologia | Obesidade e aterosclerose

A relação entre obesidade e aterosclerose excede não apenas o considerável aumento do risco cardiovascular (RCV) gerado pelas 2 condições clínicas, mas também poi apresentarem fisiopatologias semelhantes. Uma vez consideradas doenças de depósito lipídico, muito se acredita que ambas tenham componentes de inflamação crônica em sua etiopatogenia, com participação intrínseca tanto de células imunológicas quanto de citocinas mediadoras.

Sabe-se que a resistência à insulina (RI) tem correlação ativa a obesidade e aterosclerose. Entretanto, o próprio tecido adiposo, por si só, secreta diversos mediadores que produzem efeitos adversos tais como RI, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, dislipidemia, além de agirem de maneira pró-inflamatória, fatores participantes da aterosclerose. Estes mediadores são chamados de adipocinas e têm importante participação no desenvolvimento da DCV e da doença arterial coronária (DAC).

As adipocinas têm ação parácrina, autócrina e endócrina. Participam na distribuição de gordura pelo corpo, influenciam o equilíbrio metabólico e também a resposta pró-inflamatória e trombótica, gerando diretamente lesão endotelial, fator

desencadeante da aterosclerose. Entre tais substâncias, destacam-se:

- Leptina
- Adiponectina
- Óxido nítrico (ON)
- Resistina
- Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)
- Interleucina 6 (IL-6)
- Angiotensinogênio
- Inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1).

Mais recentemente, descobriu-se a liberação de proteína C reativa (PCR).

A circulação dessas substâncias está aumentada em obesos e a gordura intra-abdominal produz diversas dessas adipocinas em quantidades maiores que outras regiões de tecido adiposo. A Tabela 35.2 as descreve e demonstra suas repercussões sobre o tecido endotelial e a RI.

Adiponectina e o ON têm efeitos opostos sobre a homeostase lipídica, metabólica e inflamatória em comparação com outras adipocinas. O ON mantém a característica vasodilatadora do endotélio e inibe o efeito de alguns vasoconstritores como a endotelina e angiotensina II. Inibe também a ativação leucocitária e plaquetária, dificultando a agregação e possibilitando um efeito protetor endotelial e não trombótico.

Os níveis de adiponectina são diminuídos em obesos e inversamente proporcionais à RI e aos níveis de PCR. Indivíduos com DAC apresentam níveis menores de adiponectina comparados com controles, mesmo quando ajustados para idade e IMC, sugerindo que a adiponectina, diferentemente de outras adipocinas, tem efeito protetor contra a aterosclerose. Produz efeito antiaterogênico por suprimir a resposta inflamatória endotelial e a transformação de macrófagos em células espumosas.

O angiotensinogênio é o principal precursor da angiotensina II e age também diretamente sobre moléculas de adesão da superfície de células inflamatórias. Entre outras funções, participa também em cadeias enzimáticas que controlam a disponibilidade de ON endotelial, produzindo maior facilidade para lesão local e vasoconstrição.

A resistina é um hormônio recém-descoberto produzido pelo tecido adiposo, que é capaz de aumentar a RI predominantemente no músculo e no fígado. Seus níveis séricos são diretamente proporcionais à densidade de tecido adiposo. Além do efeito sobre o receptor da insulina, reduzindo sua sensibilidade e reverberando o efeito da hiperinsulinemia compensatória, ele age também sobre a expressão de receptores endoteliais de endotelina. Também apresenta um efeito ativo sobre células inflamatórias, por exemplo, reduzindo a produção de receptores do TNF, fator associado, um potente inibidor do CD-40 ligante, marcador hoje considerado crucial na instabilidade da placa aterosclerótica.

A PCR é uma proteína de fase aguda da inflamação cuja produção no fígado está relacionada com outros fatores inflamatórios tais como IL-1, IL-6 e TNF. Os níveis plasmáticos de PCR são um dos marcadores mais importantes na atualidade de DCV. A elevação sérica é maior em indivíduos obesos e portadores de síndrome metabólica (SM). Não é apenas um marcador de doença, mas também participa no processo de atherosclerose, ativando moléculas de adesão plaquetária e inflamatória, aumentando os receptores de angiotensina I, PAI-1, reduzindo os de ON e potencializando a hiperglicemia e a RI.

Indivíduos obesos são classicamente portadores de hiperleptinemia potencializada pelo efeito de resistência à leptina. Estudos recentes também relacionam a liberação de leptina com a DCV. Em um estudo de caso e controle incluso na análise do WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*), níveis elevados de leptina estão relacionados com um risco 20% maior de DCV e DAC, predizendo morbidade, mesmo após ajustados os dados para fatores de risco clássicos como IMC e PCR. Além do efeito sobre o controle de peso e a regulação do apetite, comprovou-se que a leptina age também com um efeito paracrino, aumentando a liberação de IL-6, TNF e reduzindo a secreção de adiponectina. Dessa maneira, modula a resposta imune e a sinalização endotelial.

Tabela 35.2 Efeitos das adipocinas.

Adipocinas	Ação vascular	Ação sobre resistência à insulina
	Diminui moléculas de adesão, a	Níveis plasmáticos têm efeito

Adiponectina	proliferação da camada miointimal do vaso e a diferenciação de macrófagos em células espumosas	inversamente proporcional à resistência à insulina. Diminui níveis de TNF
Angiotensinogênio	Diminui disponibilidade de ON e a angiogênese. Aumenta expressão de moléculas de adesão das células inflamatórias	Propicia a hipertensão, ativando a cascata do sistema renina-angiotensina
PCR	Diminui a ação da ON sintase endotelial e a angiogênese. Aumenta a liberação de IL-6, assim como a expressão de moléculas de adesão dos macrófagos. Aumenta a captação e a oxidação de LDL-c, a angiogênese, proliferação de células miointimais e a apoptose das células endoteliais	Aumenta a expressão e a ativação de PAI-1 nas células endoteliais. Prediz doença arterial coronariana a longo prazo e desenvolvimento de DM
IL-6	Aumenta moléculas de adesão do endotélio e a proliferação de células musculares lisas do vaso	Produz resistência à insulina por diminuir a expressão do receptor. Aumenta a produção hepática de PCR
Leptina	Aumenta a produção de ON, entretanto aumenta também liberação de endotelina. Propicia a angiogênese, o estresse oxidativo e a apoptose de células musculares lisas vasculares	Aumenta o transporte de glicose, o tônus simpático e a pressão arterial
PAI-1	Formação do trombo	Aumenta a liberação de TNF, angiotensina II e ácidos graxos livres
Resistina	Liberação de endotelina, maior expressão de moléculas de adesão	Aumenta a resistência à insulina no músculo e no fígado. Reduz a captação de glicose e a ação da insulina nos tecidos
TNF	Diminui a vasodilatação e a disponibilidade de ON. Aumenta a apoptose das células endoteliais e a expressão de moléculas e receptores pró-inflamatórios	Reduz a diferenciação dos adipócitos. Aumenta a resistência à insulina, à lipólise e a concentração sérica de ácidos graxos livres

Modificada de Lau et al. DM: diabetes mellitus; IL-6: interleucina 6; LDL-c: colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; ON: óxido nítrico; PAI-1: inibidor 1 do ativador do plasminogênio; PCR: proteína C reativa; TNF: fator de necrose tumoral.

Diversos estudos em animais e seres humanos comprovaram que existe infiltração de macrófagos no tecido adiposo, tanto em obesidade induzida por dieta como aquela geneticamente determinada. Pouco se sabe do fator principiante da quimiotaxia de macrófagos no tecido adiposo. Observou-se apenas uma quantidade maior dessas células ao redor de adipócitos necróticos, o que sugere que o excesso de células com aporte sanguíneo prejudicado possa resultar em isquemia local e indução de processo inflamatório.

Além da própria liberação de citocinas pelas células adiposas, os macrófagos encontrados no tecido adiposo liberam maior quantidade de fator de TNF, o qual, por sua vez, tem participação na indução de RI, com maior secreção de resistina e leptina, e na liberação de outros mediadores inflamatórios, tais como IL-1, IL-6 e proteína quimiotáctica do monócito-1 (MCP-1). Estudos demonstraram que o tecido adiposo de ratos obesos apresenta maior quantidade e densidade de linfócitos T do que o de ratos magros. O mecanismo de infiltração não está bem definido. Acredita-se que os linfócitos T gerem secreção de interferona γ , que, por sua vez, produz um efeito autócrino, estimulando ainda mais sua liberação, e parácrino, aumentando a expressão e liberação de TNF por macrófagos do tecido. Desse modo, o efeito pró-inflamatório e aterogênico é mantido.

Ultimamente, alguns estudos relataram que o tecido adiposo perivascular não tem apenas uma função de suporte. De acordo com as observações, o mesmo apresenta implicações na biologia vascular e na fisiopatologia da atherosclerose. Composto principalmente por adipócitos, esse tecido secreta uma série de moléculas responsáveis por modular a contração da célula muscular lisa, assim como sua proliferação e migração.

Além da liberação de diversos hormônios e citocinas inflamatórias, a obesidade também é responsável por grande repercussão hemodinâmica no organismo. Indivíduos obesos apresentam um aumento sobre o volume total de sangue e sobre o débito cardíaco, principalmente por causa de maior demanda metabólica determinada pelo aumento do peso e, por consequência, maior volume sistólico, com elevação, apesar de

discreta, da frequência cardíaca.

A curva de Frank-Starling está desviada para a esquerda, em decorrência do volume de enchimento ventricular consideravelmente maior. A longo prazo, a repercussão é a dilatação das câmaras cardíacas, aumentando a tensão sobre a parede ventricular e a massa miocárdica, o que gera hipertrofia ventricular, particularmente do tipo excêntrico. Com o aumento do retorno venoso, pequenas variações de volume sanguíneo corporal produzem exacerbações da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, o que justifica certo grau de edema e dispneia nesses indivíduos.

Há aumento do volume atrial produzido não apenas pela disfunção diastólica resultante da hipertrofia ventricular, mas também pela elevação do volume circulante e do débito cardíaco. A sobrecarga atrial está diretamente relacionada com ocorrência de arritmias, principalmente a fibrilação atrial (FA).

Durante o esforço habitual, há elevação de 20 mmHg nas pressões de enchimento ventricular esquerdo nesses pacientes, o que produz pressões desproporcionalmente maiores sobre a câmara direita, assim como sobre a resistência pulmonar.

A longo prazo, a doença vascular pulmonar, frequente em indivíduos obesos, pode ser justificada pela sobrecarga de volume nas câmaras cardíacas, assim como pelo efeito resultante da hipoventilação e da apneia do sono e pelo TEP recorrente.

Obesidade e doença arterial coronariana

A associação a fatores de risco clássicos para DCV, como HA, DM, dislipidemias e SM, é conhecida há bastante tempo. Entretanto, o conhecimento mais recente de que, mesmo após o controle dessas doenças associadas, o RCV continua elevado, propiciou a consideração da obesidade como fator de RCV independente hoje em dia. A associação entre obesidade e DAC clinicamente significativa é evidente em 2 estudos prospectivos clássicos de longo seguimento: o *Framingham Heart Study* e o *Nurse's Health Study*.

O risco relativo para DAC, partindo de adultos com IMC de 21 kg/m², aumentou de 1,19 em pacientes com IMC de 21 a 22,9 kg/m² para 3,56 em pacientes com IMC > 29 kg/m².

O *Asia Pacific Cohort Collaboration Study*, estudo com seguimento superior a 7

anos e que envolveu 430 mil pacientes adultos, encontrou um aumento de 9% em eventos cardíacos isquêmicos para cada unidade de mudança no IMC.

A relação entre obesidade e morte por DCV é ainda mais evidente quando são considerados pacientes com obesidade abdominal. No estudo TRACE (Tandolapri Cardiac Evaluation), uma análise de banco de dados mostrou aumento de mortalidade em torno de 23% em comparação com pacientes que não tinham obesidade abdominal, já excluindo influência de diabetes e HA.

Além disso, o excesso de adiposidade é fortemente relacionado com infarto do miocárdio (IM) sem elevação do segmento ST em indivíduos jovens.

Por outro lado, quando se analisam pacientes com DCV conhecida ou após IM, o aumento do IMC se correlaciona inversamente a elevação de mortalidade.

Esse paradoxo da obesidade também é descrito em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. Romero-Corral *et al.* relataram que pacientes com sobre peso e obesidade portadores de DAC apresentaram risco menor para mortalidade geral e por DCV quando comparados com pacientes coronariopatas com peso normal ou abaixo do peso considerado ideal. No entanto, em pacientes com $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ foi encontrado aumento em morte por DCV sem influência nas taxas de mortalidade geral. Mais recentemente, o mesmo fenômeno paradoxal foi descrito em pacientes submetidos a testes de estresse físico.

Embora o mecanismo para esse efeito seja incerto, em conjunto, esses estudos sugerem que, a despeito de a obesidade aumentar o risco para desenvolvimento de DAC, pelo menos o sobre peso e a obesidade leve parecem apresentar prognóstico melhor em pacientes com DAC.

O excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica é uma obesidade do tipo central, visceral ou androgênica. Sabe-se que a chamada obesidade visceral está associada a maior mortalidade que a obesidade periférica.

A causa dessa diferença se deve ao tecido adiposo visceral ser metabolicamente mais ativo do que o tecido adiposo subcutâneo, causando, por exemplo, maior produção de glicose e, consequentemente, DM2 e hiperinsulinismo. Essa secreção maior de insulina ocasiona, entre outros malefícios, retenção de sódio, o que resulta em HA. Essas condições caracterizam a SM, atualmente considerada um desafio de saúde pública, pois representa uma substancial elevação de risco para DM (2 vezes), bem

como para DCV (2 a 3 vezes).

Estudo recente em pacientes com DM mostrou de maneira significativa, mediante realização de angiotomografia de artérias coronárias, maior prevalência de placas ateroscleróticas pouco calcificadas em indivíduos obesos, sendo esse o principal fator relacionado com tal achado. Esse dado apresenta importante significado clínico, uma vez que são essas placas que apresentam maior instabilidade e maior chance de ruptura, levando a eventos isquêmicos agudos.

Obesidade e disfunção endotelial

Disfunção endotelial coronariana é considerada um estágio precoce de aterosclerose e pode ocorrer nos vasos epicárdicos, vasos de resistência, ou em ambos. Suwaidi *et al.* avaliaram o impacto da obesidade na função endotelial coronariana em pacientes com artérias coronárias normais ou levemente doentes à angiografia. Um total de 397 pacientes consecutivos com essas características foi submetido à reatividade vascular coronariana usando adenosina intracoronária, acetilcolina e nitroglicerina. Os pacientes foram divididos em 3 grupos com base no IMC, desde o considerado normal ($IMC < 24 \text{ kg/m}^2$), passando pelo grupo com sobre peso ($IMC 25 \text{ a } 30 \text{ kg/m}^2$) até os pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). O aumento no fluxo coronariano em resposta à acetilcolina foi significativamente menor no grupo de pacientes obesos do que no grupo de pacientes com IMC normal (Figura 35.2). Por análise multivariada, os grupos de pacientes com sobre peso e obesidade foram independentemente associados à disfunção endotelial coronariana. O estudo demonstrou que obesidade é independentemente associada à disfunção endotelial coronariana em pacientes com coronárias angiograficamente normais ou com DAC leve.

Além disso, nos últimos anos tem-se observado que os níveis de dimetil-L-arginina e inibidor endógeno do óxido nítrico estão reduzidos em obesos, enquanto prostaglandinas vasoconstritoras elevam-se nesses pacientes, o que pode facilitar mecanismos de vasoconstrição coronária. Os adipócitos são considerados atualmente grande fonte de radicais livres e citocinas pró-inflamatórias, que serão responsáveis pelo início do estresse oxidativo. Consequentemente, macrófagos e linfócitos T infiltram o tecido adiposo, amplificando o estresse oxidativo e o processo inflamatório.

Obesidade e acidente vascular cerebral

Inúmeros estudos demonstram associação entre IMC e AVC. Realmente, a obesidade é considerada um potencial fator de risco reversível para AVC, porém só recentemente a independência dessa relação de outros fatores de risco como dislipidemia, HA e DM foi identificada. Em uma coorte prospectiva do *Physician's Health Study*, dos 21.414 homens participantes do estudo, o grupo sobre peso (IMC entre 25 e 29 kg/m²) apresentou um risco relativo para AVC em geral de 1,32, para AVC isquêmico de 1,35 e para AVC hemorrágico de 1,25, quando comparado ao grupo de homens com IMC < 25 kg/m². Homens obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) apresentaram riscos relativos significantemente mais altos quando comparados com homens com IMC < 25 kg/m², sendo de 1,91 para AVC em geral, 1,87 para AVC isquêmico e 1,92 para AVC hemorrágico. Cada unidade de aumento no IMC representou elevação de 4% no risco de AVC isquêmico e de 6% no de AVC hemorrágico. Contudo, a gravidade nos casos de AVC isquêmico não se relacionou com o IMC.

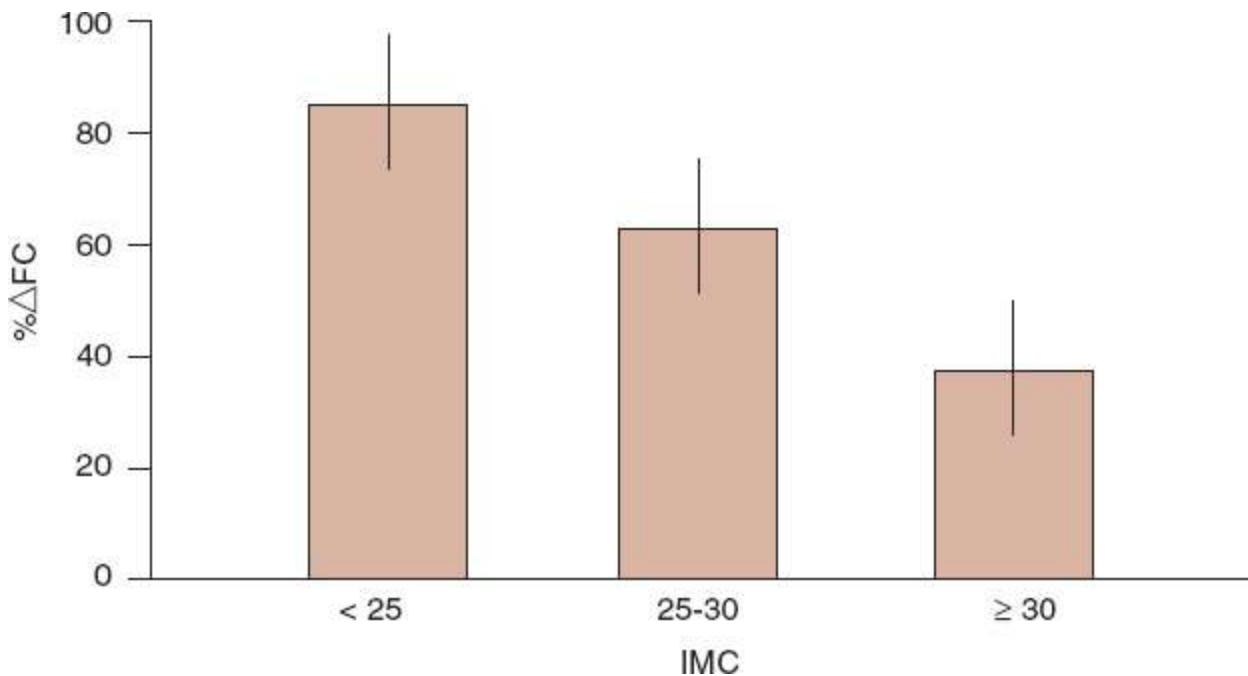


Figura 35.2 Média (\pm DP) das alterações percentuais do fluxo coronariano (%DFC) em resposta à acetilcolina nos pacientes estudados. IMC: índice de massa corporal (kg/m²).

A grande incidência de AVC na população obesa pode se explicar pelo estado pró-

inflamatório e pró-trombótico que acompanha a acumulação excessiva de tecido adiposo.

Obesidade e doença vascular periférica

A combinação de aumento no volume intravascular e sobrecarga linfática de alto volume, assim como atividade física reduzida, leva a insuficiência venosa e edema relacionados com obesidade.

A incidência de tromboembolismo venoso (TEV) no tercil superior de IMC foi 2,4 vezes maior do que no tercil inferior, e a circunferência abdominal > 100 cm em homens também se relacionou com TEV.

A obesidade é associada a risco aumentado para embolia pulmonar, especialmente em mulheres. Em estudos de necropsia, a obesidade mórbida foi um fator de risco independente para morte por embolia pulmonar após exclusão de fatores de risco clinicamente estabelecidos, ambientais e moleculares.

Obesidade e hipertensão arterial

A HA é aproximadamente 6 vezes mais frequente em pacientes obesos do que em homens e mulheres não obesos. Além disso, ganho de peso em indivíduos jovens é um potente fator de risco para seu desenvolvimento subsequente. Um aumento no peso de 10 kg é associado a pressão arterial (PA) sistólica cerca de 3 mmHg maior e a PA diastólica 2,3 mmHg mais alta. Isso implica risco 12% maior para DAC e 24% maior para AVC.

Fatores considerados como causa de aumento da PA sistêmica na obesidade estão relacionados com mudanças no débito cardíaco e na resistência vascular periférica, uma vez que:

$$PA = DC \times RVS$$

em que PA: pressão arterial; DC: débito cardíaco; RVS: resistência vascular sistêmica. Esses fatores incluem tanto efeitos diretos da obesidade na hemodinâmica (o aumento na demanda de oxigênio produzido pelo excesso de tecido adiposo da ordem de 1,5 m/kg/min requer aumento no DC, no volume de sangue e no volume de pulso) como

mecanismos que levam a obesidade a causar aumento na RVS: disfunção endotelial, RI, sistema nervoso simpático (SNS), citocinas secretadas pelos adipócitos como IL-6 TNF e apneia obstrutiva do sono (AOS).

A HA tipicamente leva a aumento da espessura dos ventrículos sem dilatação das câmaras, processo conhecido como remodelamento concêntrico, quando a massa do ventrículo esquerdo não está aumentada, ou hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo quando a massa ventricular está aumentada. Na obesidade, ocorre dilatação das câmaras sem aumento considerável na espessura da parede ventricular, processo que acarreta hipertrofia ventricular esquerda excêntrica.

Obesidade e insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) ainda apresenta taxas de incidência, prevalência e mortalidade crescentes. Embora várias novas modalidades terapêuticas tenham sido introduzidas nos últimos anos, a taxa de mortalidade geral ainda se encontra em torno de 50%. IMC elevado predispõe à IC por estar associado a HA, diabetes e DAC, aléi de ser considerado fator de risco direto para disfunção ventricular.

Em um estudo com 5.881 pacientes participantes do *Framingham Heart Study*, Kenchaiah *et al.* demonstraram que, após 14 anos de seguimento, para cada 1 kg/m² de aumento no IMC, o risco para IC aumenta 5% nos homens e 7% nas mulheres. De fato aumento no risco para IC foi observado em todas as categorias de IMC. Em um estudo com 74 obesos mórbidos, aproximadamente um terço apresentava evidência clínica de IC, e sua probabilidade aumenta de modo importante de acordo com o tempo de obesidade mórbida.

Embora sejam conhecidos os efeitos adversos da obesidade na função cardiovascular sistólica e particularmente na diastólica, além da forte relação epidemiológica entre IC e obesidade, geralmente definida pelo critério de IMC, alguns estudos sugerem que pacientes obesos portadores de ICC apresentam melhor prognóstico.

Em uma recente metanálise de 9 estudos observacionais de pacientes com IC (n = 28.209), em que cada paciente foi seguido por uma média de 2,7 anos, Oreopoulos *et al.* demonstraram que comparados com indivíduos sem IMC elevado, pacientes portadores de IC obesos e com sobrepeso apresentaram reduções de mortalidade geral

(até 17% a menos) e mortalidade cardiovascular (até 21% a menos). Em outro estudo, analisando a IMC em 108.927 portadores de IC descompensada, IMC mais alto foi associado a menor mortalidade, e o aumento em 5 unidades no IMC significou risco de mortalidade 10% menor.

Algumas explicações para esse fenômeno foram estudadas como um estado catabólico: obesos com IC teriam reserva metabólica maior. O perfil metabólico e neuroendócrino dos obesos também pode ser uma das razões, uma vez que esse tipo de paciente apresenta níveis menores de peptídos natriuréticos atriais circulantes e resposta ao SNS e ao sistema renina-angiotensina atenuada. O fato de pacientes obesos com IC também serem hipertensos pode justificar melhor tolerância às medicações para IC. Atualmente, ainda não se sabe o real motivo desse paradoxo. No entanto, em todos os serviços de cardiologia no mundo, a recomendação de perda de peso nesse grupo de pacientes tem sido mantida.

Obesidade e arritmias cardíacas

“Morte súbita é mais comum naqueles que são naturalmente gordos do que nos magros.” Essa frase atribuída a Hipócrates reflete a importante associação entre obesidade e morte súbita arrítmica. Obesos apresentam maior risco de arritmias e morte súbita, mesmo na ausência de disfunção cardíaca. Além disso, o risco de morte súbita cardíaca está aumentado em ambos os sexos.

No *Framingham Heart Study*, a frequência anual de morte súbita cardíaca em homens e mulheres obesos foi estimada em 40 vezes mais do que o risco de parada cardíaca inexplicada em uma população não obesa.

Alguns mecanismos arritmogênicos mais comumente encontrados na população obesa poderiam explicar essa associação. Existe uma associação positiva entre IMC e intervalo QT corrigido (QTc), e já se sabe que um intervalo QTc prolongado é preditor de maior mortalidade mesmo em populações saudáveis. Muitos estudos demonstraram associação entre obesidade e QTc prolongado, associação ainda mais clara em obesos mórbidos.

Potenciais tardios aumentados se relacionam com maior risco de morte súbita cardíaca, e a prevalência e o número de potenciais tardios anormais aumentam com o grau de obesidade. Essa maior prevalência em obesos pode ser explicada pelas

alterações patológicas da cardiomiopatia do obeso como hipertrofia dos miócitos, fibrose e infiltração de células mononucleares e de gordura.

Outro tipo de arritmia muito comum em indivíduos obesos são as arritmias atriais, com destaque para a fibrilação atrial (FA). A incidência de FA vem aumentando na população em geral em razão do envelhecimento e consequente maior prevalência de HA, DAC e IC. A obesidade, por estar associada a essas condições e por seus efeitos hemodinâmicos e impacto na estrutura e função do ventrículo e do átrio esquerdos, contribui para o aumento na prevalência de FA. Wanahita *et al.* revisaram 16 estudos envolvendo 123 mil pacientes para avaliar o impacto da obesidade na FA. Em um subgrupo de 5 estudos populacionais, envolvendo 78.602 pacientes, os portadores de obesidade apresentaram risco 50% maior de desenvolver FA, e esse aumento estava relacionado com o IMC.

Obesidade e hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar pode estar associada à obesidade mórbida, particularmente durante exercício e também com as evidências hemodinâmicas de hipertrofia arteriolar pulmonar.

Obesidade também é associada à AOS e à hipoventilação pulmonar; hipoxia alveolar é o mais importante estímulo à vasoconstrição pulmonar.

Bibliografia recomendada

Fillip M, Maciag J, Nosalski R, Korbut R, Guzik T. Endothelial dysfunction related to oxidative stress and inflammation in perivascular adipose tissue. Postepy Biochem. 2012; 58:186-94.

Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ *et al.* A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA. 1997; 277:642-5.

Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel W, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med. 2002 Aug 1;347(5):305-13. PubMed PMID: 12151467.

Kenchaiah S, Gaziano JM, Vasan RS. Impact of obesity on the risk of heart failure and survival after the onset of heart failure. Med Clin North Am. 2004 Sep; 88(5):1273-94. Review. PubMed PMID: 15331317.

- Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am* 2004 Sep; 88(5):1145-72. Review. PubMed PMID: 15331311.
- Kim JA, Montagnani M, Chandrasekran S, Quon MJ. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. *Heart Fail Clin*. 2012; 8:589-607.
- Kwan AC, May HT, Sibley CT, Rosen BD, Lima JA, Rodriguez *et al*. Coronary artery plaque volume and obesity inpatients with diabetes: the factor-64 study. *Radiology*. 2014;17:140611.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 May 288(5):H2031-41. Epub 2005 Jan 14. Review. PubMed PMID: 15653761.
- Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013; 1:93-102.
- Mauricio MD, Aldasoro M, Ortega J, Vila JM. Endothelial dysfunction in morbid obesity. *Curr Pharm Des*. 2013; 19:5718-29.
- Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008 Jul 156(1):13-22. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.014. Review. PubMed PMID: 18585492.
- Oreopoulos A, Ezekowitz JA, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, Johnson JA, Padwal RS. Association between direct measures of body composition and prognostic factors in chronic heart failure. *Mayo Clin Proc*. 2010 Jul 85(7):609-17. doi: 10.4065/mcp.2010.0103. PubMed PMID: 20592169; PubMed Central PMCID: PMC2894716.
- Pinheiro ARO, Freitas SFT, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Rev. Nutr. [on-line]*. 2004; 17(4): 523-33.
- Rist PM, Lee IM, Kase CS, Gaziano JM, Kurth T. Physical activity and functional outcomes from cerebral vascular events in men. *Stroke*. 2011 Dec; 42(12):3352-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.619544. Epub 2011 Sep 22. PubMed PMID: 21940956; PubMed Central PMCID: PMC3226877.
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006; 368:666-78.
- Rost NS, Wolf PA, Kase CS *et al*. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke*. 2001; 32:2575-9.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat SB *et al*. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409:307-12.

Verna S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation. 2002; 105:546-9.

Função Endotelial e Estresse Oxidativo na Obesidade e na Síndrome Metabólica

Luciana Bahia

Endotélio

O endotélio é uma camada única e contínua de células organizadas em formato de fuso que separa o sangue da parede vascular e do interstício, e é o responsável pela manutenção da homeostase vascular. O período de vida esperado de uma célula endotelial em adultos é cerca de 30 anos. Após este período, as células tendem a morrer e são substituídas pelo crescimento de células vizinhas. O endotélio regenerado parece não ter a mesma habilidade para suas funções fisiológicas e sua resposta a estímulos torna-se diminuída. Em condições fisiológicas, mantém o tônus vascular, o fluxo sanguíneo laminar, a fluidez da membrana plasmática, o equilíbrio entre coagulação e fibrinólise, inibe a proliferação e a migração celulares e controla a resposta inflamatória.

A manutenção da fluidez da membrana plasmática endotelial é de fundamental importância, pois possibilita o arranjo tridimensional adequado dos receptores de superfície tornando possível ligações eficientes com diversas moléculas circulantes para a correta sinalização intracelular.

Por meio da liberação de várias substâncias com atividades pró e anticoagulantes, pró e anti-inflamatórias, capazes de promover a adesão de moléculas e com ações vasoativas, ocorrem alterações funcionais adaptativas. A homeostase vascular é o resultado da regulação dinâmica dessas funções e o óxido nítrico (NO) é a principal substância liberada pelo endotélio com efeito protetores.

Os primeiros autores que demonstraram de maneira clara o papel do endotélio, pela relação entre a acetilcolina e a vasodilatação *in vivo*, foram Furchtgott e Zawadzki. Os autores observaram que, em algumas preparações isoladas de anéis de aorta torácica descendente de coelhos, a acetilcolina não produzia a vasodilatação esperada, ao contrário, produzia vasoconstrição (resposta paradoxal). Entretanto, isto ocorria devido à retirada involuntária do endotélio vascular durante a preparação do vaso. Com a preservação da integridade do vaso sanguíneo pôde-se isolar o NO produzido pelo endotélio, por meio do qual a acetilcolina promove aumento do diâmetro vascular (vasodilatação endotélio-dependente).

Além do NO, o endotélio produz outras substâncias vasodilatadoras (fator de hiperpolarização derivado do endotélio, prostaciclinas, cininas), vasoconstritoras (angiotensina II e endotelina), antioxidantes (enzima superóxido dismutase), antitrombóticas (ativador do plasminogênio tecidual – tPA) e anti-inflamatórias (heparinas, prostaciclinas e peptídios natriuréticos). Quando a função do endotélio é normal, há um equilíbrio entre a produção dessas substâncias com tendência à vasodilatação.

Estresse oxidativo, radicais livres e disfunção endotelial

O termo “disfunção endotelial” refere-se à alteração da vasodilatação dependente do endotélio e à desregulação das interações endotélio-células sanguíneas que causam inflamação localizada e posteriormente lesões vasculares e eventos trombóticos. Ocorre como resultado de diminuição da biodisponibilidade do NO, por inúmeras causas, com perda de sua ação vasculoprotetora. Do ponto de vista prático, a disfunção endotelial é definida como uma alteração do relaxamento vascular dependente do endotélio. As respostas vasomotoras anormais ocorrem na presença de fatores de risco tradicionais para o aparecimento de doenças cardiovasculares (DCV). Estudos prospectivos em seres humanos demonstram claramente que a disfunção endotelial é um preditor independente de eventos cardiovasculares isquêmicos e de prognóstico a longo prazo.

A perda da atividade biológica do NO é encontrada em todas as etapas do processo aterogênico e aterotrombótico em seres humanos, sendo a atherosclerose definida como doença oriunda de disfunção endotelial e inflamação vascular.

A geração de radicais livres é o processo final de lesão celular da maioria dos fatores de risco cardiovascular (RCV), denominada estresse oxidativo. A ocorrência do estresse oxidativo tem sido documentada precocemente no processo da aterosclerose, hipertensão arterial (HA), síndrome metabólica (SM), diabetes *mellitus* (DM), hiperhomocisteinemia, hipercolesterolemia e tabagismo. Os processos patológicos fundamentais para o desenvolvimento e a progressão da disfunção endotelial, como a perda da biodisponibilidade do NO, inflamação vascular e oxidação de moléculas de LDL-colesterol, são todos modulados pelo estresse oxidativo.

A regulação da função vascular depende de processos redox (reações de transferência de elétrons). O NO, um radical livre gasoso instável e altamente difusível, é o mais importante fator vasorrelaxante derivado do endotélio. Este simples intermediário químico é capaz de exercer transdução de sinais biológicos específicos de maneira autócrina (na própria célula de origem) ou parácrina (em células contíguas). A óxido nítrico sintase (NOS) é a enzima responsável pela síntese de NO que é influenciada por vários cofatores como tetra-hidrobiopterina, inibidor da NOS endógena – dimetilarginina assimétrica (ADMA) e da disponibilidade do substrato. A produção de espécies reativas derivadas do oxigênio (ERO), também chamados radicais livres, é em geral um processo enzimático e estimulado por agonistas específicos, cujos níveis estão fisiologicamente em equilíbrio e aumentados em condições patológicas, como na obesidade e SM. O radical superóxido, uma das principais ERO de interesse biológico, reage de modo rápido e desfavorável com o NO, inibindo sua atividade biológica e produzindo espécies reativas oxidantes secundárias (p. ex., peroxinitrito). O equilíbrio interativo dessas moléculas é um forte determinante da função celular, por meio de regulação de proteínas específicas e lipídios. Desta maneira, a disfunção endotelial pode ser resumida como uma disfunção da sinalização redox vascular.

A produção excessiva, não compensada ou descompartmentalizada de ERO, conhecida como estresse oxidativo, leva à toxicidade, que pode ser de 2 tipos:

- Desequilíbrio na sinalização de células vasculares – toxicidade biológica das ERO
- Toxicidade química direta das ERO, que é devida à alta reatividade dessas espécies contra todos os componentes químicos celulares.

Uma das principais vias finais do estresse oxidativo é a perda da atividade do NO com consequente redução da capacidade vasodilatadora dependente do endotélio. Este processo é apenas uma dentre várias manifestações do complexo desequilíbrio redox e dos múltiplos déficits funcionais associados à disfunção endotelial. Por vezes não há diminuição dos níveis de NO e sim aumento de sua biodegradação, o que reduz sua biodisponibilidade. A presença de superóxido na árvore vascular determina uma reação rápida com o NO local, formando uma espécie reativa de nitrogênio denominada peroxinitrito. As moléculas de peroxinitrito causam dano direto ao DNA celular, além de induzir o desacoplamento da eNOS (sintase de óxido nítrico endotelial). Esta última ação determina produção adicional de superóxido e perpetuação do dano endotelial.

Função endotelial na obesidade e síndrome metabólica

A obesidade e a SM são condições associadas a disfunção endotelial, estado inflamatório crônico e risco de desenvolvimento de doença aterosclerótica. O principal elo nessa relação é a presença de resistência insulínica (RI), sendo a RI um fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV). A RI com hiperinsulinemia e aumento de ácidos graxos livres (AGL) seria o provável mecanismo inicial de disfunção endotelial e, com o desenvolvimento posterior da hiperglicemias (diabetes), haveria piora do dano endotelial.

Evidências crescentes sugerem que a progressão da RI para o DM2 é paralela à progressão da disfunção endotelial para a atherosclerose que pode ser detectada precocemente no espectro da RI, antes mesmo do diagnóstico de qualquer grau de intolerância à glicose, como demonstrado na microcirculação de filhos e irmãos de pacientes com DM2.

A insulina em concentrações fisiológicas atua como vasodilatador e estimula a produção endotelial de NO. No endotélio, a ativação da via PI-3-quinase é capaz de regular a produção do NO dependente de insulina. A presença de RI, secundária a um defeito sistêmico na via PI-3-quinase, determina um defeito combinado no transporte de glicose e na vasodilatação endotélio-dependente mediado pela insulina. A ativação da via da MAP-quinase atua como fator estimulador do crescimento celular. Na vasculatura, esta via medeia não somente o crescimento vascular, mas também a habilidade de migração das células endoteliais, das células musculares lisas e

monócitos. Além disso, parece mediar a expressão de fatores pró-trombóticos e pró-fibróticos. Consequentemente, os efeitos resultantes dessa ativação são pró-aterogênicos. Existe o questionamento se esta via teria também suas ações atenuadas pela presença de RI. Estudos de biopsia de músculo glúteo com medidas da ativação de PI-3-quinase e MAP-quinase (mitogen activated protein kinase), antes e após infusão de insulina em controles magros, obesos sem DM2 e pacientes com DM2 não confirmam tal suposição. Esses dados demonstram, inclusive, que a RI e os defeitos associados à SM são dependentes de um defeito específico da via de sinalização da PI-3-quinase. É possível que a atenuação da ativação desta via esteja associada ao aumento da ativação da via da MAP-quinase nas células vasculares. A atenuação dos efeitos da insulina sob a via PI-3-quinase determina alteração na vasodilatação endotélio-dependente, enquanto a manutenção dessas ações sob a via da MAP-quinase tem função pró-aterogênica.

Durante um processo inflamatório crônico, o endotélio é capaz de expressar as chamadas moléculas de adesão (seletinas e integrinas) que possibilitam a ativação, o rolamento e a adesão de leucócitos à sua superfície. A oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), por exemplo, ativa a proteinoquinase C e um fator de transcrição nuclear (NF- κ B), e consequentemente leva ao aumento da transcrição de vários genes (enzima de conversão da angiotensina II, moléculas de adesão e citocinas). Desta maneira, a exacerbação dessa resposta inflamatória e sua posterior cronicidade podem conduzir à disfunção endotelial, propiciando eventos trombóticos, diferenciação das células musculares lisas vasculares e macrófagos, tendo como consequência o início da doença aterosclerótica.

Com os avanços da biologia molecular, tem sido possível o estudo da relação entre os adipócitos e os vasos sanguíneos, por meio da identificação de várias substâncias (adipocinas) produzidas e secretadas por essas células que apresentam inúmeras ações autócrinas, parácrinas e endócrinas. A maioria dessas substâncias tem ações nocivas sobre as próprias células gordurosas, células musculares, macrófagos e vasos sanguíneos (células endoteliais e da musculatura lisa), acarretando prejuízo à sensibilidade à insulina, inflamação e disfunção endotelial.

Já é notório que a gordura abdominal ou visceral é a que mais fortemente se relaciona com a ocorrência de doenças cardiovasculares e o DM2, sendo considerada

importante fator de risco para tais condições. Uma das hipóteses para o maior risco é que esses adipócitos são metabolicamente diferentes dos adipócitos da região subcutânea, com diferenças na inervação, regulação hormonal e maior capacidade de secreção de adipocinas (principalmente AGLs).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6) são importantes substâncias secretadas pelos adipócitos capazes de promover inflamação e de piorar as ações periféricas da insulina, produzindo RI. Além desses, endotelina 1, angiotensina I e II, resistina e leptina têm efeitos diversos negativos sobre a função vascular, sendo associados à disfunção endotelial.

A adiponectina apresenta efeitos anti-inflamatórios e antiaterogênicos. Como a aterosclerose é uma doença causada pela combinação de inflamação nos vasos e formação de placas ateroscleróticas, essa substância é protetora contra a aterosclerose e suas consequências (infarto do miocárdio [IM] e acidente vascular cerebral [AVC]). Após sua identificação, vários grupos de pesquisadores já demonstraram níveis baixos dessa “boa” proteína em indivíduos com doença coronariana (DC), SM, DM, HA e mesmo em obesos. *In vitro*, a adiponectina pode estimular diretamente a produção de NO pela fosforilação da NOs e pela ativação da AMP-quinase (proteína quinase ativada por adenosina monofosfato). Já foi demonstrada em seres humanos uma relação inversa entre adiponectina e função endotelial em obesos, indivíduos com RI e DM2.

A Figura 36.1 demonstra as principais substâncias secretadas pelos adipócitos e seus principais reguladores

Avaliação da função endotelial *in vivo*

A funcionalidade do endotélio pode ser avaliada por meio dos chamados testes de função. A resposta vasodilatadora endotélio-dependente pode ser estudada na circulação coronariana ou periférica (membros). Por meio da angiografia coronariana podem-se analisar as alterações no diâmetro vascular em resposta à infusão intra-arterial de fármacos vasodilatadores (p. ex., bradicinina, metacolina, acetilcolina). A avaliação da liberação basal de NO pode ser verificada com a utilização de inibidores da NOs, tais como análogos da L-arginina e o NG-monometil L-arginina (L-NMMA). A função da microvasculatura coronariana também pode ser estudada por Doppler intracoronário, que mede o fluxo sanguíneo em resposta a estímulos farmacológicos e

fisiológicos. Outros testes não invasivos também são capazes de avaliar a função endotelial coronariana, tais como: ecocardiograma com Doppler, tomografia com emissão de pósitrons (PET) e ressonância nuclear magnética (RNM). São exames correta reprodutibilidade, porém caros e limitados a poucos laboratórios.

A avaliação da circulação periférica é mais acessível e também possibilita estudar curvas dose-resposta a agonistas e antagonistas.

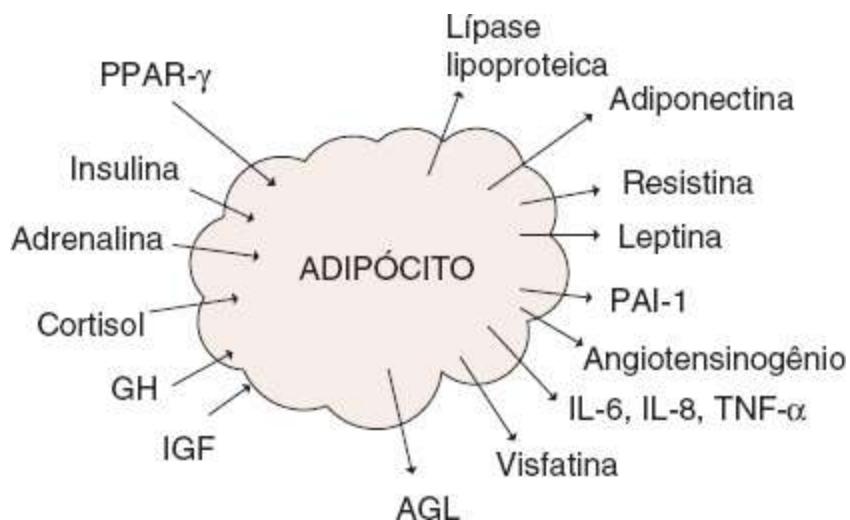


Figura 36.1 Representação esquemática das principais adipocinas e seus reguladores. AGL: ácidos graxos livres; IL: interleucina; IGF: fator de crescimento semelhante à insulina; GH: hormônio do crescimento; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio 1; PPAR- γ : receptor ativado pelo proliferador de peroxissomos gama; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa.

Para o estudo da resposta vasodilatadora endotélio-dependente na circulação periférica são utilizados 2 métodos: a plethysmografia de oclusão venosa e o Doppler arterial. Existe uma correlação já estabelecida entre os métodos e a angiografia coronariana.

A plethysmografia de oclusão venosa já é utilizada há cerca de 100 anos para estudo das funções do sistema nervoso autônomo (SNA) na regulação do fluxo sanguíneo dos membros. Após a descoberta das funções do endotélio, esse método passou a ser utilizado para avaliar a função endotelial indiretamente por meio da reatividade vascular. Ainda é considerada o padrão-ouro para avaliação da função endotelial *in vivo*. As alterações no fluxo sanguíneo e da resistência vascular do membro são

medidas em resposta à injeção intra-arterial de agentes vasoativos dependentes ou independentes do endotélio ou de maneira não invasiva pela isquemia reativa. É um método invasivo, mas que tem mínimos riscos de lesão vascular e infecção, porém dificilmente aplicado em estudos de larga escala.

O Doppler da artéria braquial tem sido utilizado de maneira crescente por ser seguro, rápido e menos invasivo, e pode ser realizado em maior número de pacientes. O diâmetro do vaso interfere nas respostas (maior diâmetro basal, menor dilatação) e as medidas são extremamente dependentes do examinador e do aparelho utilizado. Um bom treinamento do observador para realização da técnica (em geral, meses) é necessário para evitar erros e artefatos, assegurando a qualidade e a reproduzibilidade das medidas.

Vários fatores influenciam as respostas vasodilatadoras e devem ser considerados antes e durante os exames, tais como: temperatura ambiente, jejum ou estado pós-prandial, uso prévio de medicamentos, estímulo simpático, exercícios, fase menstrual, cafeína e tabagismo.

Estudos da função endotelial em indivíduos obesos e com síndrome metabólica

No laboratório de pesquisa clínica e experimental em Biologia Vascular da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj–Biovasc) são realizados estudos com pleismografia de oclusão venosa com protocolos invasivo e não invasivo, além de estudos da microcirculação por meio de capilaroscopia.

Com o objetivo de verificar dois métodos de avaliação da função endotelial, realizou-se estudo comparativo entre a resposta vasodilatadora mediada por fluxo e após nitroglicerina sublingual pela pleismografia de oclusão venosa e Doppler de artéria braquial em 12 indivíduos diabéticos tipo 2 com aterosclerose e 11 indivíduos jovens saudáveis. Observou-se que ambos os métodos foram capazes de identificar diminuição da vasodilatação dependente do endotélio nos diabéticos, quando comparados com os controles, porém sem correlação entre os resultados, inerentes às diferenças nas técnicas utilizadas.

A relação entre função endotelial, medida pela pleismografia invasiva, e as

medidas antropométricas foi estudada em 85 voluntários com idade entre 20 e 55 anos. Foi demonstrada relação inversa entre a relação cintura-quadril (RCQ) e a vasodilatação endotélio-dependente, sem relação com a vasodilação endotélio-independente. A RCQ e a circunferência abdominal se correlacionaram a vasodilatação endotélio-dependente apenas no grupo abaixo de 40 anos ($n = 60$), sugerindo ser a RCQ um marcador precoce de disfunção endotelial.

Para análise da relação entre função endotelial, adipocinas e marcadores inflamatórios foi realizado estudo em um grupo de 19 indivíduos com SM e predisposição genética ao diabetes (parentes de primeiro grau com DM) e 9 indivíduos jovens e magros (grupo-controle). A análise da reatividade vascular também foi realizada por meio de pletismografia de oclusão venosa. O estudo foi feito em condições basais e após infusão na artéria braquial do braço não dominante de acetilcolina (Ach) e nitroprussiato de sódio (Npd) para avaliação da vasodilatação endotélio-dependente e independente, respectivamente. Foram analisadas as alterações do fluxo sanguíneo e da resistência vascular e os indivíduos com SM apresentavam maiores níveis de inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio e menor concentração de adiponectina em relação aos controles. Também apresentavam prejuízo da reatividade vascular. A adiponectina esteve associada à resistência vascular e a resistina ao fluxo sanguíneo após acetilcolina nos indivíduos com SM (Figura 36.2). Os autores sugerem que a interação adipócito-endotélio vascular pode ser um importante mecanismo de inflamação e disfunção vascular em indivíduos com SM.

Em função da comprovada relação entre RI e disfunção endotelial, foram realizados dois estudos com o objetivo de avaliar se o uso de sensibilizadores de insulina (SI) teria efeitos sobre a função endotelial, perfil metabólico, marcadores inflamatórios e adipocinas em indivíduos com SM. Não foram incluídos indivíduos com diabetes com o objetivo de excluir a possibilidade de o efeito benéfico dessas substâncias ser decorrente da diminuição da glicemia.

Um grupo de 31 mulheres com SM e tolerância normal à glicose, idade $38,3 \pm 7,3$ anos, foi submetido ao tratamento com metformina 850 mg 2 vezes/dia ou placebo, de modo duplo-cego, randomizado e durante 3 meses. O objetivo foi analisar os efeitos sobre a função endotelial e o perfil metabólico. O grupo tratado apresentou melhora do

IMC, pressão arterial (PA), glicemia, perfil lipídico e da vasodilatação dependente do endotélio (Figura 36.3).

Com o objetivo de estudar a função endotelial, marcadores inflamatórios e variáveis metabólicas, outro grupo de 18 indivíduos com SM, $42 \pm 8,1$ anos, fizeram uso de rosiglitazona 8 mg/dia (agonista PPAR- γ) por 6 meses. Houve melhora nos índices de RI, diminuição da proteína C reativa (PCR) (52%) e do fibrinogênio (18%). Em relação a um grupo-controle jovem, a vasodilatação endotelio-dependente estava diminuída no estado basal e melhorou significativamente após o uso da rosiglitazona (Figura 36.4). Não foi observada diferença na vasodilatação endotelio-independente. Os resultados sugerem um efeito benéfico dessa substância sobre a RI, estando inflamatório e função endotelial. A análise do mesmo grupo em relação a adipocinas e função endotelial demonstrou significativo aumento nos níveis de adiponectina (Figura 36.5), que se correlacionou a melhora da função endotelial ($r = 0,51$; $p = 0,04$), sugerindo outro e novo mecanismo de ação benéfico desse sensibilizador sobre a vasculatura.

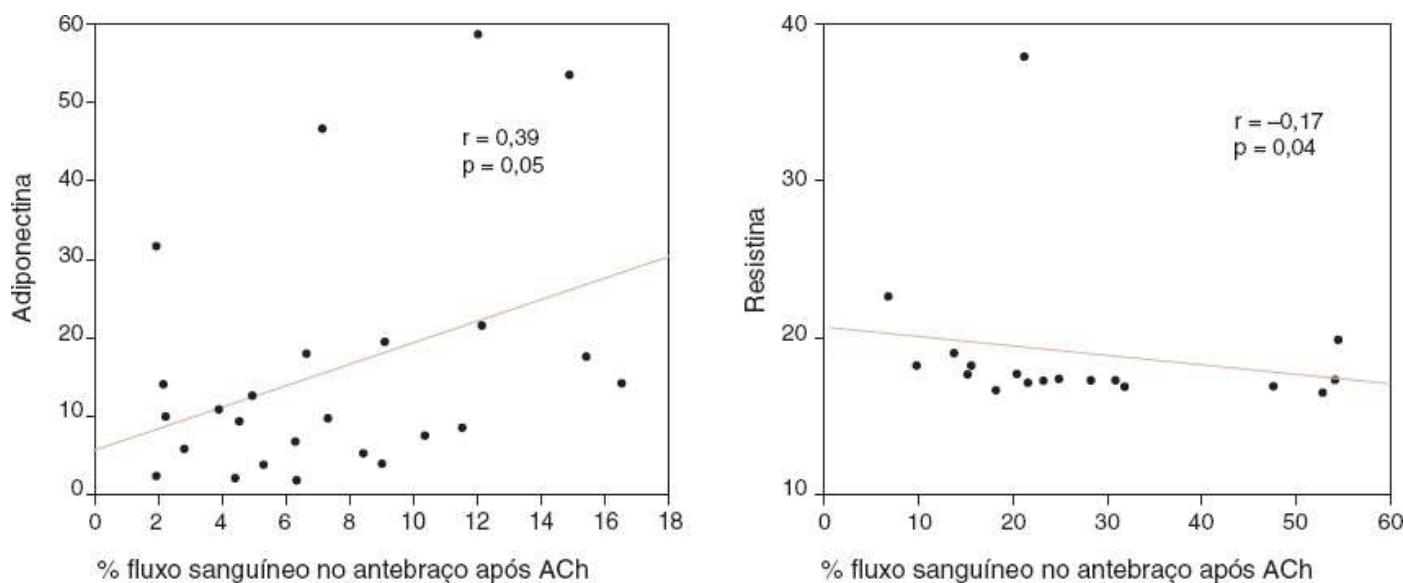


Figura 36.2 Relação entre adiponectina e resistina e o fluxo sanguíneo após acetilcolina (ACh; endotelio-dependente).

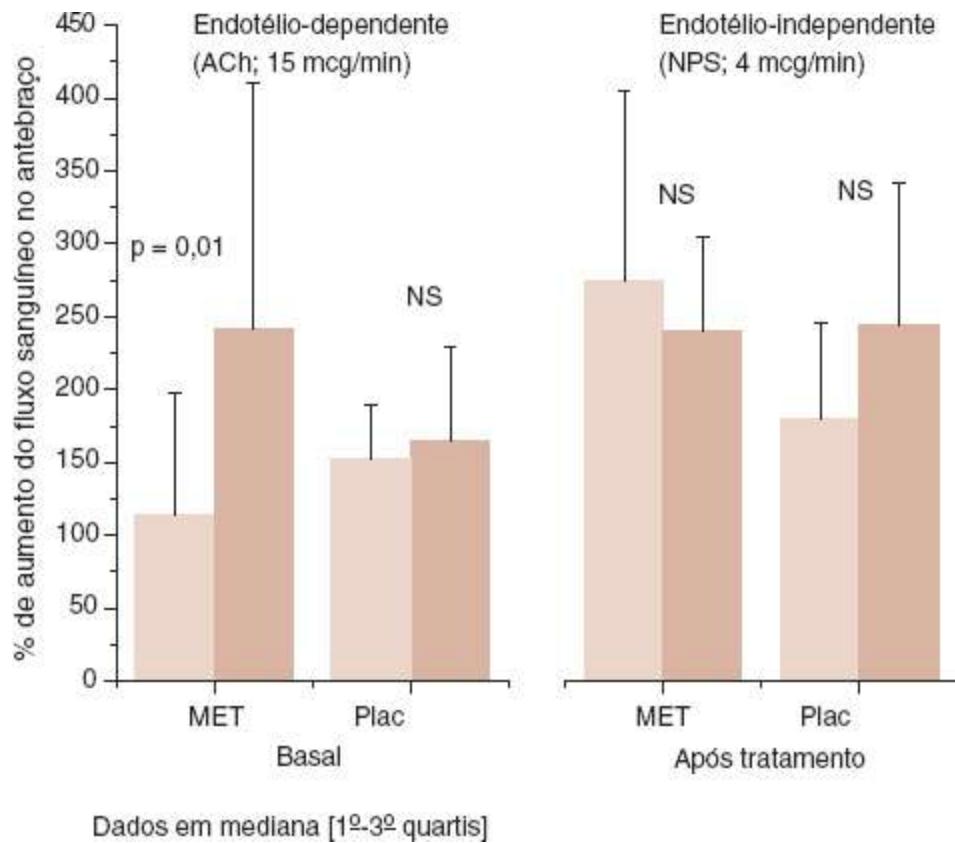


Figura 36.3 Resposta do fluxo sanguíneo após acetilcolina (ACh) (endotélio-dependente) e nitroprussiato de sódio (NPS) (endotélio-independente) em indivíduos com SM com placebo (Plac) e indivíduos com SM antes e após metformina (MET) 850 mg 2 × dia.

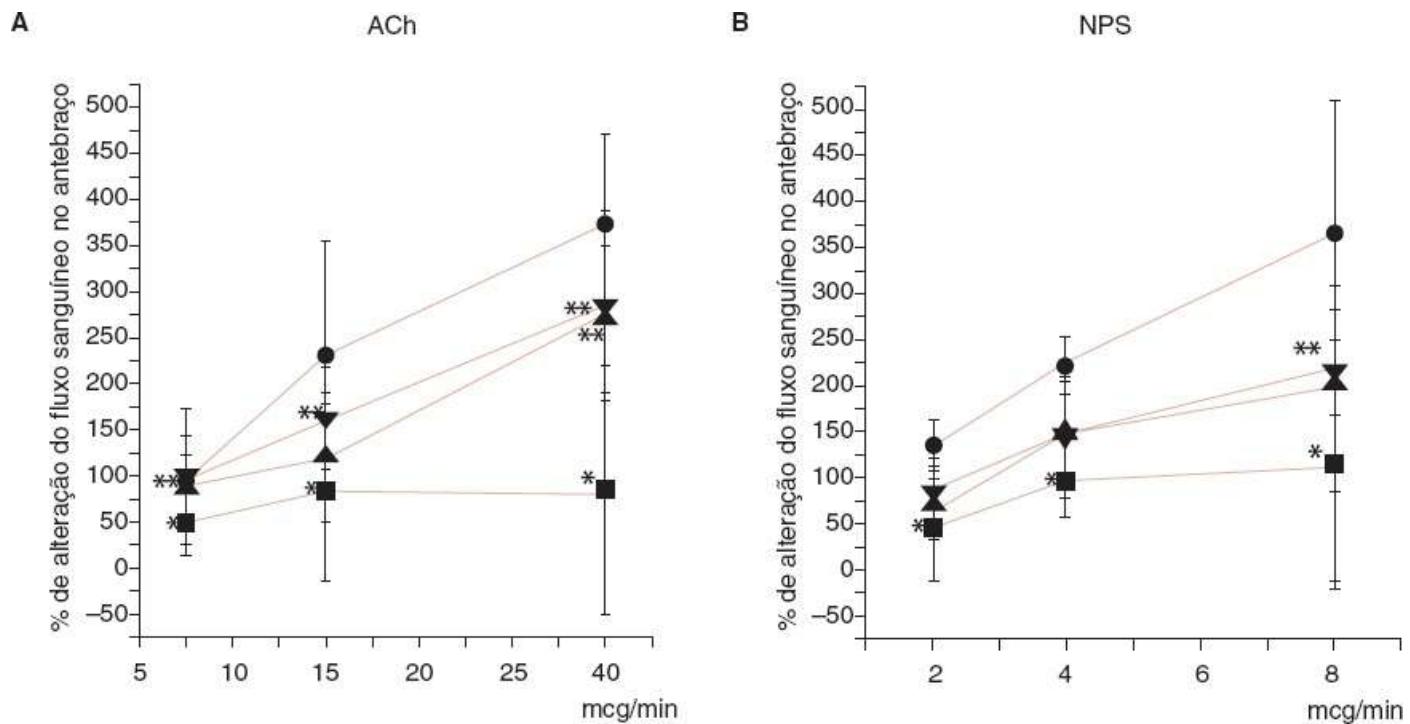


Figura 36.4 Resposta do fluxo sanguíneo após acetilcolina (ACh) (A) e nitroprussiato de sódio (NPS) (B) em controles (●), indivíduos com síndrome metabólica (SM) no basal (■), após 12 semanas (▼) e 24 semanas (▼) de rosiglitazona 8 mg/dia.

* $p < 0,05$ – comparação entre indivíduos com e sem SM.

** $p < 0,05$ – comparação antes e depois do uso de rosiglitazona em indivíduos com SM.

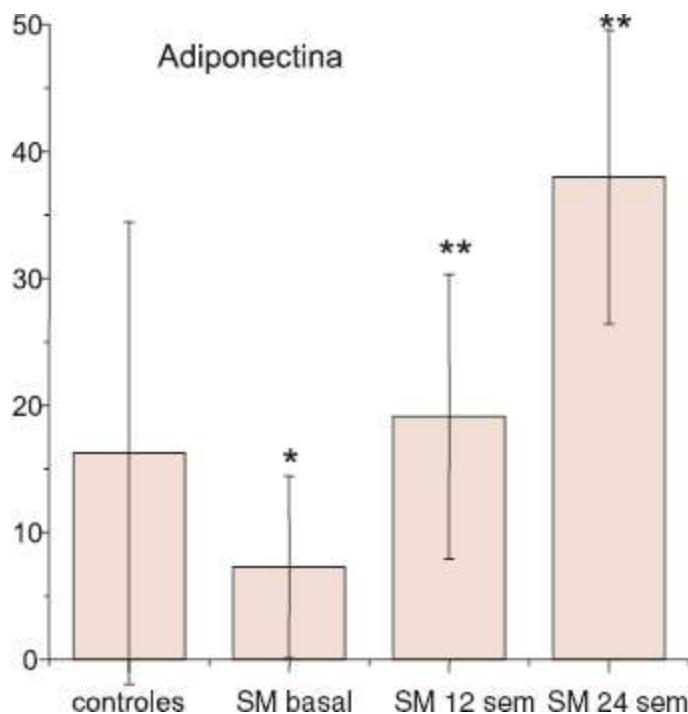


Figura 36.5 Adiponectina: níveis basais e após 12 e 24 semanas do uso de rosiglitazona 8 mg/dia em indivíduos com e sem SM.

* $p < 0,05$ – comparação entre indivíduos com e sem SM.

** $p < 0,05$ – comparação antes e depois do uso de rosiglitazona em indivíduos com Síndrome Metabólica (SM).

Considerações finais

A disfunção endotelial decorrente de inúmeros fatores de risco está presente em todas as fases evolutivas da doença aterosclerótica. A geração desordenada de radicais livres, denominada estresse oxidativo, atua lesando diretamente os vasos sanguíneos e estimulando vários mecanismos ateroscleróticos. O avanço do conhecimento das relações entre os adipócitos e os vasos sanguíneos abre um campo enorme de pesquisas para a prevenção e o tratamento das DCV e doenças metabólicas relacionadas com a obesidade.

Bibliografia recomendada

- Aguiar LGK, Bahia L, Villela N *et al.* Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2006; 29:1083-9.
- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD *et al.* Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26:1235-41.
- Bahia L, Aguiar LGK, Villela N *et al.* Adiponectin is associated with improvement of endothelial function after rosiglitazone treatment in non-diabetic individuals with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2007; 195:138-46.
- Bahia L, Aguiar LGK, Villela N *et al.* Non-invasive assessment of endothelial function in type 2 diabetics and controls: comparison of two different methods. *Diabetes*. 2005; 55(Suppl 1):A508.
- Bahia L, Aguiar LGK, Villela N *et al.* Efeitos da rosiglitazona sobre a função endotelial em indivíduos não diabéticos com síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2006; 86(5):366-73.
- Bahia L, Aguiar LGK, Villela N *et al.* Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics*. 2006; 61(5):433-40.
- Balletshofer BM, Rittig K, Enderle M *et al.* Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 2000; 101:1780-4.
- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002; 90(10C):40L-48L.
- Chen H, Montagnani M, Funahashi T *et al.* Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003; 278:45021-6.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin E *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:257-65.
- Cusi K, Maezono K, Osman A *et al.* Insulin resistance differentially affects the PI3-kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000; 105:311-20.
- Eckel RH, Kraus RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation*. 1998; 97:2099-2100.
- Furchtgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288(5789):373-6.

- Griendling KK, Fitzgerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: basic mechanisms and *in vivo* monitoring of ROS. *Circulation*. 2003; 108:1912-16.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF *et al*. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995; 95:2409-15.
- Hsueh WA, Christopher JL, Quiñones MJ. Insulin resistance and the endothelium. *Am Med*. 2004; 117:109-17.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Laaka TA. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2706-16.
- Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106:165-9.
- Schachinger V, Zeiher AM. Prognostic implications of endothelial dysfunction: does it mean anything? *Coron Arter Dis*. 2001; 12:435-43.
- Soodini GR, Hamdy O. Obesity and endothelial function. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2004; 11:186-91.
- Villela NR, Aguiar LGK, Bahia L *Ret al*. Does endothelial dysfunction correlate better with waist-to-hip ratio than with body mass index or waist circumference among obese patients? *Clinics*. 2006; 61(1):53-8.
- Weyner C, Funahashi T, Tanaka S *et al*. Hipoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:1930-35.

Efeitos da Obesidade no Pulmão I Asma, Apneia do Sono e Hipoventilação

Pedro Rodrigues Genta, Fabíola Schorr, Lia Belchior Mendes Bezerra e Geraldo Lorenzi Filho

Introdução

Neste capítulo abordaremos os principais efeitos da obesidade sobre o sistema respiratório, destacando o impacto sobre asma, apneia do sono e hipoventilação. Os conceitos básicos das patologias serão revisados, sempre enfocando a associação específica à obesidade.

Asma

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias respiratórias, caracterizada por obstrução variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com medicações. Sobrepeso e obesidade são caracterizados pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, sendo definidos como índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, respectivamente.

► Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 300 milhões de indivíduos sejam afetados por asma no mundo e que em 2015 cerca de 700 milhões de adultos serão obesos, o que estabelece a asma e a obesidade como dois problemas de saúde prevalentes e com crescente incidência.

A obesidade vem sendo identificada como fator de risco para o desenvolvimento e expressão da asma em crianças e adultos, com os primeiros relatos dessa associação datando de 1980. Nessa época, estudou-se o impacto do sobrepeso e da obesidade na prevalência de doenças crônicas. Desde então, inúmeros estudos têm abordado esse tema, sugerindo, inclusive, que pacientes asmáticos obesos podem representar um fenótipo distinto de asma. Em metanálise publicada em 2007, pacientes com IMC ≥ 25 apresentaram 50% mais chance de incidência de asma, quando comparados a pessoas de peso normal.

A prevalência entre os sexos do binômio obesidade e asma ainda não é completamente determinada e existe controvérsia entre os estudos epidemiológicos, alguns demonstrando que essa influência é semelhante entre homens e mulheres e outros reportando que essa relação é menos frequente entre os homens.

► Fisiopatologia

A relação entre obesidade e asma tem uma via dupla. A asma pode promover ganho de peso tanto pela promoção do sedentarismo como pelo uso ocasional de corticoide oral. A obesidade, por outro lado, independente de sua causa, promove uma série de alterações na fisiologia respiratória que podem estar direta ou indiretamente ligadas ao aparecimento ou à piora da asma.

A obesidade está relacionada com o aumento do volume sanguíneo total e pulmonar e a redução dos volumes pulmonares, da capacidade pulmonar total, da capacidade residual funcional e do volume expiratório de reserva. Consequentemente, há fechamento de unidades pulmonares periféricas, anormalidades na relação entre ventilação e perfusão e hipoxemia, especialmente na posição supina. A obesidade também acarreta diminuição da complacência do sistema respiratório, menor eficiência dos músculos respiratórios e aumento da demanda ventilatória, com elevação na frequência respiratória e diminuição do volume corrente. Os obesos, por respirarem com volumes pulmonares menores, podem ter alterações na função das vias respiratórias e na plasticidade da musculatura lisa, o que facilita a hiper-responsividade brônquica e a redução do calibre das vias respiratórias.

Existem também evidências de que a obesidade está associada à asma não alérgica. Pacientes asmáticos obesos não demonstram ter aumento da inflamação eosinofílica nas

vias respiratórias. Isso sugere que o mecanismo pelo qual a obesidade contribui para a piora clínica da asma não envolve a clássica resposta inflamatória Th-2, mas sim mecanismos específicos do “estado de obesidade”, o que seria uma explicação para a resposta variável desses pacientes à terapia convencional usada na asma, especialmente a relativa resistência aos corticosteroides. Como a obesidade é considerada um estado pró-inflamatório, há a liberação de citocinas como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), entre outras, pelos adipócitos, bem como a redução de citocinas anti-inflamatórias. Obesos asmáticos frequentemente apresentam aumento do estresse oxidativo e resistência a hormônios como a adiponectina, resistina e leptina, que podem estar mais elevados nesses indivíduos. Várias dessas alterações podem estar associadas direta ou indiretamente a inflamação das vias respiratórias.

Além dos mecanismos descritos, é possível que comorbidades frequentemente associadas à obesidade possam exacerbar ou dificultar o controle da asma. Nesse contexto, destacam-se o refluxo gastresofágico e a apneia obstrutiva do sono (AOS).

► Apresentação clínica e tratamento

O quadro clínico da asma é caracterizado por episódios recorrentes de sibilos, tosse e sensação de opressão torácica, especialmente durante a noite ou cedo pela manhã. A obesidade pode influenciar a história natural da asma e sua resposta terapêutica, resultando em pior qualidade de vida para os pacientes. Descreve-se na literatura maior dificuldade no controle da doença e aumento na gravidade dos sintomas em asmáticos obesos, quando comparados com indivíduos de peso normal.

Vários trabalhos independentes mostraram associação entre obesidade e dificuldade de controle da asma. Um estudo envolvendo mais de 3 mil pacientes asmáticos, divididos em categorias de acordo com o IMC (normal, sobrepeso ou obesidade), mostrou haver correlação entre o IMC e medidas de controle da asma. Nesse trabalho, indivíduos asmáticos com sobrepeso ou obesidade apresentaram maior frequência de sintomas contínuos, uso de β -agonista de resgate, absenteísmo e maior probabilidade de asma persistente grave. Lavoie *et al.* também mostraram que a obesidade estava associada a pior controle da asma e queda da qualidade de vida. Ao estudar as características e a gravidade da asma em obesos e não obesos, o grupo de

Pakhale evidenciou pior função pulmonar entre os asmáticos obesos. Os obesos desse estudo também apresentaram mais comorbidades e mostraram-se mais suscetíveis ao diagnóstico errôneo de asma quando admitidos em departamento de emergência com sintomas respiratórios.

A obesidade está associada a uma resposta reduzida aos medicamentos específicos para asma, especialmente em indivíduos com obesidade grau 3 ($IMC \geq 40$). Em análise *post hoc* reunindo dados de estudos envolvendo cerca de 3 mil pacientes asmáticos, um estudo demonstrou que a resposta aos corticoides inalados reduziu com o aumento do IMC, enquanto a resposta aos antagonistas dos leucotrienos permaneceu estável. As razões para a ocorrência desse achado permanecem desconhecidas.

Perda ponderal, mesmo que modesta, reduz exacerbações, melhora o controle, diminui a gravidade da asma e a necessidade de medicação de resgate. Stenius-Aarniala *et al.* mostraram que uma redução de 15% do peso corporal em indivíduos obesos melhorou os sintomas da asma, o pico de fluxo e os valores espirométricos. Entretanto, os mecanismos pelos quais a perda de peso melhora o controle da asma e a função pulmonar são pouco conhecidos. Tais modificações são especialmente vistas em indivíduos com obesidade grau 3 submetidos à cirurgia bariátrica (CB).

Em conclusão, diante da associação descrita, é sempre prudente suspeitar de asma em pacientes obesos, cujo diagnóstico deve considerar, além da história clínica, a prova de função pulmonar. Em pacientes nos quais o diagnóstico de asma já está estabelecido, é fundamental a busca ativa de comorbidades. Por outro lado, o tratamento da obesidade pode contribuir para o controle da asma.

Apneia obstrutiva do sono

A AOS é definida pela obstrução total (apneia) ou parcial (hipopneia) recorrente da via respiratória superior durante o sono. A coexistência de sonolência diurna ou a presença de doenças cardiovasculares (DCV) define a síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS).

► Apresentação clínica

O ronco é o principal sinal clínico e está presente em virtualmente todos os pacientes

portadores de AOS. Nem todo indivíduo que ronca tem AOS; no entanto, quando o ronco é alto e frequente, perturba outras pessoas, a probabilidade de AOS é extremamente alta. Pausas respiratórias durante o sono, presenciadas pelo parceiro ou por algum familiar, são os sintomas mais específicos. O maior problema do ronco é que, na maior parte das vezes, não é percebido pelo paciente e pode facilmente não ser detectado pelo médico. A presença de sonolência excessiva diurna é uma consequência do sono fragmentado da AOS e, com frequência, não é relatada ou é confundida com estresse ou depressão. Outros sintomas associados à AOS incluem perda de qualidade de vida, fadiga, noctúria, impotência sexual, cefaleia matinal e insônia. Existem evidências crescentes de que a AOS contribui para várias DCV, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), fibrilação atrial, aterosclerose, insuficiência cardíaca (IC) infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC).

► Obesidade e apneia obstrutiva do sono

A obesidade é o principal fator de risco para a AOS. A deposição de gordura, em particular nas vias respiratórias superiores, contribui para o seu estreitamento e colapso durante o sono. No entanto, a ausência de obesidade não afasta a possibilidade de AOS. Nos pacientes sem obesidade, anormalidades craniofaciais podem estar envolvidas. Indivíduos com obesidade central e circunferência cervical aumentada (maior que 38 cm nas mulheres e que 43 cm nos homens) estão sob risco aumentado de apresentar AOS. A circunferência da cintura (maior que 102 cm em homens e 88 cm em mulheres ocidentais) também é fator de risco independente para AOS, além de refletir distribuição central de gordura. Cerca de 40% dos indivíduos com IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$ e 50% dos com IMC > 50 têm AOS clinicamente significativa. Indivíduos de origem asiática portadores de AOS têm IMC menor que indivíduos de raça branca. Tal achado deve estar relacionado com a maior porcentagem de gordura corporal entre os asiáticos e com a definição de obesidade entre asiáticos, que exige um ponto de corte menor (IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$) em relação aos caucasianos (IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$).

Existem evidências de que o ganho de peso também possa estar associado à AOS. Nesse sentido, a leptina, substância produzida pelos adipócitos com função de supressão do apetite e aumento do gasto energético, contribuiria para a perda de peso. Indivíduos obesos têm altos níveis de leptina, provavelmente por uma resistência à sua

ação. Pacientes com AOS possuem níveis plasmáticos 50% maiores de leptina, se comparados com obesos sem distúrbios respiratórios do sono. Tudo isso parece estar intimamente relacionado em um ciclo em que a obesidade predispõe ao aparecimento da AOS, que se perpetua por meio da sua influência negativa sobre o peso corporal.

Alterações da estrutura craniofacial podem predispor à AOS por restrição das partes moles da via respiratória superior. De fato, existe interação da anatomia craniofacial e tecidos moles da via respiratória superior. Quando há estrutura óssea estreita (p. ex., retrognatia), o aumento de partes moles causado pelo ganho de peso eleva o risco de desenvolvimento de AOS. Caso haja estrutura craniofacial ampla, a deposição de gordura ao redor da via respiratória superior representa risco menor.

Outros fatores de risco para o desenvolvimento de AOS incluem idade, sexo masculino, diferenças individuais na ativação dos músculos da via respiratória e do controle da ventilação. Desses fatores de risco, a obesidade explica apenas de 30 a 50% da variabilidade do índice de apneia e hipopneia; porém, é o único fator de risco que pode ser modificado.

A obesidade se relaciona com a AOS por outras vias que não a compressão mecânica da via respiratória. Durante o sono, o indivíduo obeso tem redução significativa dos volumes pulmonares por aumento da gordura abdominal e pelo decúbito. A parede faríngea sofre influência da tração da traqueia por meio de estruturas mediastinais, o que resulta em dilatação da faringe por tensão de suas paredes laterais. A redução dos volumes pulmonares reduz a tração da traqueia que ocorre durante a negativação da pressão intratorácica e descenso do diafragma, o que leva a um aumento da espessura da parede faríngea e estreitamento da via respiratória.

A AOS é comum em familiares de portadores da doença. Pillar e Lavie encontraram AOS em 41% de filhos de portadores da síndrome. Existe significativa sobreposição de substrato genético para obesidade e AOS. Em um estudo que avaliou o polimorfismo do receptor da leptina, correlacionaram-se significativamente AOS e obesidade, em comparação com indivíduos saudáveis.

A obesidade está intimamente ligada à fisiopatologia da AOS, por mecanismos diretos ou indiretos. A privação do sono é um fenômeno comum em nossa sociedade e pode também ser resultado da AOS devido à fragmentação do sono. A obesidade, a AOS e a privação do sono estão frequentemente associadas, podem provocar alterações

metabólicas, como resistência à insulina (RI), aumento de atividade inflamatória, dislipidemia e aterosclerose, e são potenciais promotores de DCV e diabetes.

► Epidemiologia

Os casos de obesidade têm aumentado rapidamente nos últimos anos. Como a obesidade é considerada o principal fator de risco para AOS, um aumento da AOS também deve ter ocorrido. Várias evidências epidemiológicas demonstram a importância da obesidade no desenvolvimento e progressão da AOS, que atinge cerca de 25% entre adultos da população geral e chega a 45% entre indivíduos obesos. Dos pacientes com diagnóstico de AOS cerca de 70% têm sobrepeso ou obesidade. Existe forte evidência de que o excesso de peso seja um fator causal para AOS, pois leva à deposição de gordura ao redor da via respiratória superior e contribui para a diminuição de seu lúmen. Mudanças induzidas pela obesidade no mecanismo central do controle respiratório também podem estar implicadas.

► Tratamento

Existem dados epidemiológicos demonstrando que a perda de peso reduz a gravidade da AOS. Em uma análise longitudinal que avaliou 690 indivíduos em Wisconsin, por um período de quatro anos, um aumento de 10% do peso corporal esteve associado a um incremento de seis vezes no risco de AOS. Nesse mesmo estudo, redução de 10% do peso reduziu em 26% o índice de apneia-hipopneia (IAH). Em estudo randomizado pacientes com AOS leve com IAH médio de 10 eventos por hora foram submetidos a dieta de 600 a 800 kcal e aconselhamento de estilo de vida ou a aconselhamento apenas. Após um ano, o grupo de tratamento com dieta perdeu 10 kg e apresentou redução de 4 pontos no IAH. Já o grupo de aconselhamento apenas perdeu 2,4 kg, sem alteração no IAH. A deposição de gordura sob a mandíbula, na língua, no palato mole e na região parafaríngea leva a menor diâmetro do lúmen da via respiratória e a aumento da tendência ao colapso, predispondo a AOS. Enquanto a obesidade aumenta o risco de AOS, a própria apneia do sono pode predispor ao ganho de peso e obesidade. Pacientes com diagnóstico novo de AOS apresentaram um ganho recente de peso no período que antecedeu o diagnóstico. Somado a isso, o tratamento da AOS com uso da pressão positiva contínua em vias respiratórias (CPAP), por seis meses, demonstrou

redução na gordura visceral de pacientes independentemente da associação à perda ponderal. O mecanismo dessa associação é multifatorial; pode, por exemplo, estar relacionado com os hábitos de vida, como sedentarismo causado por sonolência diurna e capacidade física diminuída. A fragmentação do sono pode levar à privação de sono, a qual tem papel importante na relação entre AOS e obesidade (Figura 37.1). Indivíduos com sono restrito a 4 h por duas noites tiveram um aumento de 28% nos níveis de ghrelina e redução de 18% dos níveis de leptina, quando comparados a indivíduos com 10 h de sono por noite por duas noites seguidas. Além disso, esses indivíduos tiveram aumento de apetite por alimentos com alto teor calórico, ricos em carboidratos. Estudos epidemiológicos revelam relação direta entre tempo reduzido de sono e sobrepeso ou obesidade. A privação do sono leva ainda ao aumento de atividade inflamatória sistêmica e RI. A AOS, por outro lado, também está associada a distúrbios metabólicos como RI, elevação de colesterol total e triglicerídios (TG) e redução de HDL-colesterol.

Do ponto de vista prático, é importante uma busca proativa da AOS em pacientes obesos. O tratamento de eleição para a AOS de moderada a grave é o uso contínuo noturno de CPAP, que garante a abertura da via respiratória superior durante o sono e a eliminação da AOS. Por outro lado, conforme destacado antes, a perda de peso contribui para a melhora da AOS. O tratamento cirúrgico da obesidade, levando a grande perda ponderal, pode eliminá-la em pacientes com obesidade mórbida.

Síndrome da hipoventilação da obesidade

A síndrome da hipoventilação da obesidade (SHO) ou síndrome de Pickwick é definida como obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) associada à hipoventilação alveolar ($P_{CO_2} > 45 \text{ mmHg}$) enquanto acordado, excluindo-se outras causas de hipoventilação.

► Epidemiologia

Não há estudos epidemiológicos que tenham analisado especificamente a prevalência dessa doença. A prevalência da SHO se correlaciona ao IMC. Em um estudo que avaliou pacientes internados com $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, 31% apresentavam hipoventilação não explicada por outros motivos. Naqueles com $IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$, 48% tinham

hipoventilação. Apesar de homens terem maior risco para AOS, o mesmo não tem sido descrito na SHO. A mortalidade da SHO é elevada quando não tratada e chega a 46% em 7 anos.

► Quadro clínico

Os pacientes portadores de SHO podem apresentar hipersonolência, fadiga, hipoxemia, dispneia, cefaleia e, ocasionalmente, déficit de memória e dificuldade de concentração, além de ronco alto e pausas respiratórias. Apesar de a instalação da SHO ser lenta, a apresentação como insuficiência respiratória aguda hipercápica não é rara. O exame físico pode revelar cianose, sinais de *cor pulmonale* e outras causas de hipoventilação, como cifoescoliose, doença pulmonar ou miopatia.

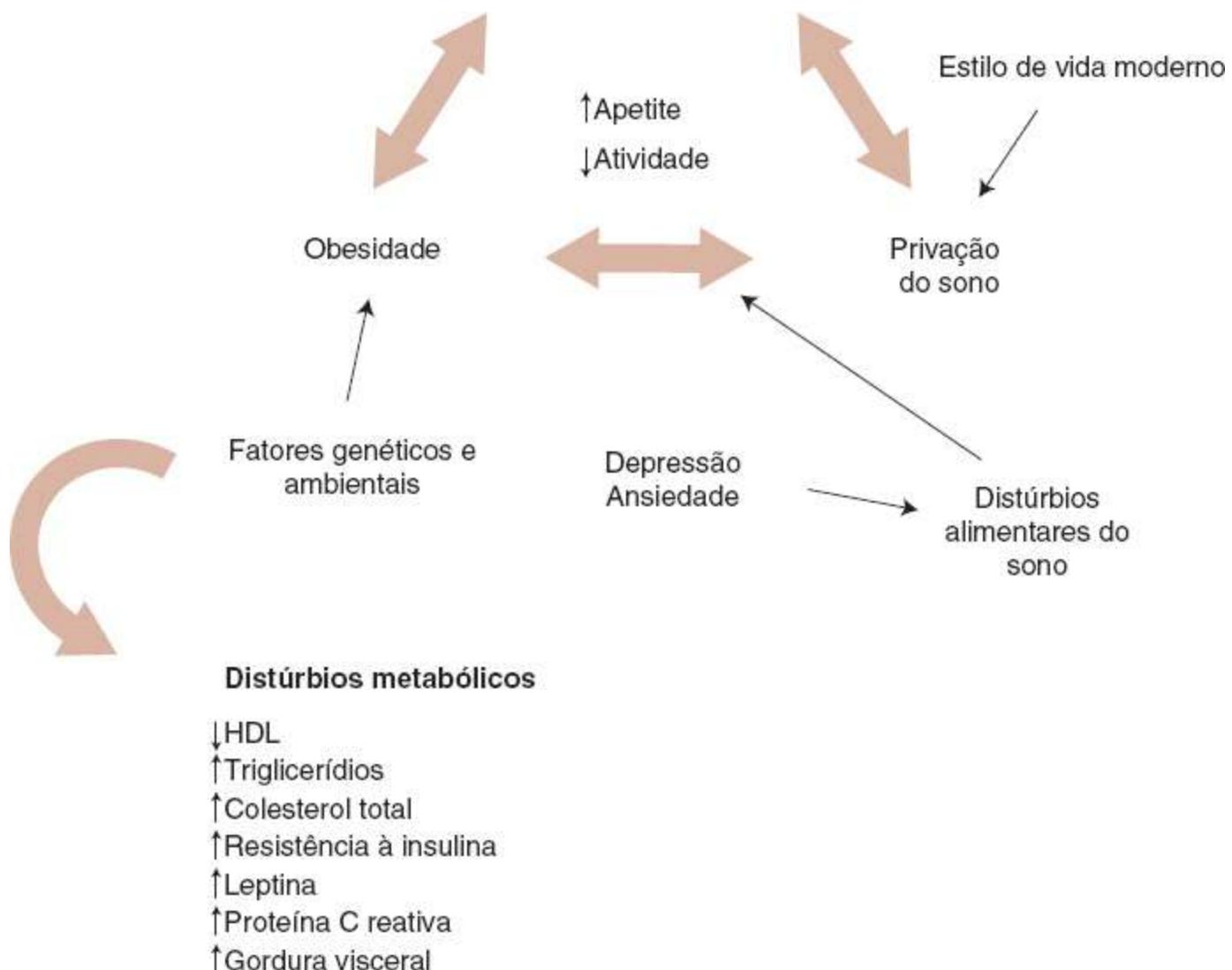


Figura 37.1 Apneia obstrutiva do sono. HDL: lipoproteína de alta densidade.

► Fisiopatologia

Os mecanismos envolvidos na gênese da SHO ainda não são totalmente conhecidos. No entanto, há três componentes principais relacionados com a mecânica pulmonar alterada, com a anormalidade do controle central da ventilação e com os distúrbios respiratórios do sono.

A complacência da caixa torácica e os volumes pulmonares, em particular a capacidade residual funcional e o volume de reserva funcional, estão reduzidos em pacientes obesos. Como consequência, há a possibilidade de colapso de pequenas vias respiratórias e o potencial desenvolvimento de limitação ao fluxo expiratório, represamento aéreo e auto-PEEP, que aumentaria o trabalho respiratório, já substancialmente sobre carregado pela obesidade. Some-se a isso o aumento da resistência da via respiratória superior encontrada durante a vigília nos pacientes portadores de SHO. A força muscular também se encontra diminuída nesses pacientes, assim como a *endurance*. A perda de peso leva à melhora dos volumes pulmonares e à normalização do desempenho muscular.

As responsividades ventilatórias à hipoxia e à hipercapnia encontram-se atenuadas em pacientes com SHO. Entretanto, ainda não está claro se a quimiorresponsividade reduzida é primária ou é consequência de hipoxemia e hipercapnia crônicas. O tratamento com pressão positiva, no entanto, é capaz de recuperar, pelo menos parcialmente, a quimiorresponsividade.

A maioria dos pacientes portadores de SHO apresenta distúrbios respiratórios de sono, mas essa constatação não é necessária para seu diagnóstico, e a obesidade é o principal fator de risco. O papel da AOS na gênese da SHO se torna evidente quando se analisa a normalização da hipoxemia e da hipercapnia com o uso de dispositivo de pressão positiva durante a noite. Foi demonstrado, ainda, que a hipoxemia sustentada leva a atraso do microdespertar relacionado com a apneia, o que pode agravar a hipoventilação.

Os mecanismos relacionados com as alterações no controle da ventilação dos pacientes portadores de SHO não são totalmente conhecidos. No entanto, há evidências

de que estejam envolvidas substâncias como a leptina e neuromoduladores como a adenosina e o ácido γ -aminobutírico. A leptina é um hormônio relacionado com o controle do apetite e do gasto energético. A deficiência de leptina em ratos leva à obesidade e hipercapnia; contudo, níveis elevados de leptina são encontrados em pacientes com SHO. Foi postulado que o aumento da produção de leptina auxiliaria na manutenção da ventilação frente ao aumento do trabalho respiratório. No entanto, esse mecanismo compensatório deixaria de existir com o desenvolvimento de resistência à leptina, que leva à hipercapnia. O tratamento de escolha da SHO é o uso de pressão positiva contínua com dois níveis de pressão (BiPAP).

Bibliografia recomendada

- Berger KI, Ayappa I, Chatr-Amontri B, Marfatia A, Sorkin IB, Rapoport DM, Goldring RM. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest*. 2001; 120:1231-8.
- Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:661-6.
- Camargo Jr CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999; 159:2582-8.
- Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller M. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008; 31:619-26.
- Chen Y, Dales R, Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest*. 2006; 130:890-5.
- Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999; 100:706-12.
- Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, Pépin JL. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation. *Chest*. 2007; 131:148-55.
- Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18(6):420-5.
- Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ et al. Anatomic determinants of sleep disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest*. 2002;

122:840-51.

- Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev.* 2010; 90:47-112.
- Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax.* 2008; 63:671-6.
- Genta PR, Marcondes BF, Danzi NJ, Lorenzi-Filho G. Ethnicity as a risk factor for obstructive sleep apnea: comparison of Japanese descendants and white males in São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41:728-33.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2009.
- Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, Pfeifer M. Noninvasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med.* 2007; 101:1229-35.
- Hlavac MC, Catcheside PG, McDonald R, Eckert DJ, Windler S, McEvoy RD. Hypoxia impairs the arousal response to external resistive loading and airway occlusion during sleep. *Sleep.* 2006; 29:624-31.
- Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MRet al. Prevalence of sleepdisordered in ages 40-64years. A population based survey. *Sleep.* 1997; 20:65-76.
- Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med.* 2006; 100:648-57.
- Lin CC, Wu KM, Chou CS, Liaw SF. Oral airway resistance during wakefulness in eucapnic and hypercapnic sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004; 139:215-24.
- Lopata M, Onal E. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1982; 126:640-5.
- Louis-Philippe Boulet. Influence of obesity on the prevalence and clinical features of asthma. *Clin Invest Med.* 2008; 31(6):E386E390.
- Mai XM, Bottcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15:523-30.
- Njira LL, Monica K, Anne E. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol.* 2010; 108:729-34.
- Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, Taylor MR, Zwillich CW. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med.* 2004; 116:1-7.
- O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AI, Smith PL. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169:101-6.

- Med. 1999; 159:1477-84.
- Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. Am J Med. 2005; 118:948-56.
- Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, Iemiere C, Sharma S, Alvarez GG, Dales RE, Aaron SD. A comparison of obese and nonobese asthmatics: exploring asthma-obesity interaction. Chest. 2010; [epub ahead of print].
- Pankow W, Podszus T, Gutheil T, Penzel T, Peter J, Von Wichert P. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. J Appl Physiol. 1998; 85:1236-43.
- Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. Cai Respir J. 2006; 13:203-10.
- Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea pathophysiology and diagnosis. Chest. 2007; 132: 325-37.
- Peppard PE, Young T, Palta M *et al*. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. JAMA. 2000; 284:3015-21.
- Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer *Met al*. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity hypoventilation syndrome. Chest. 2005; 128:587-94.
- Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence body mass index on the response to asthma controller agents. Eur Respir J. 2006; 27:495-503.
- Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, Narkiewicz K, Somers V. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. J Hypertens. 1999; 17:1297-300.
- Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin level sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. Am J Physiol. 2000; 279:H234-7.
- Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151:688-91.
- Piper AJ, Grunstein RR. Current perspectives on the obesity hypoventilation syndrome. Curr Opin Pul Med. 2007; 13:490-6.
- Popko K, Gorska E, Wasik *Met al*. Frequency of distribution of leptin gene polymorphism in obstructive sleep apnea patients. J Physiol Pharmacol. 2007; 58(Suppl 5) (Pt. 2):551-61.
- Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari *Get al*. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. Int J Obes Relat Metab

- Disord. 2001; 25:669-75.
- Romero-Corral A, Caples SM, Lopez Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. Chest. 2010; 137:711-9.
- Shore SA. Obesity and asthma: Cause for concern. Curr Opin Pharmacol. 2006; 6:230-6.
- Shore SA. Obesity and asthma: Implications for treatment. Curr Opin Pulm Med. 2007; 13:56-62.
- Shore SA. Obesity and asthma: Possible mechanisms. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121:1087-93.
- Simard B, Turcotte H, Marceau P *et al*. Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery. Obes Surg. 2004; 14:1381-8.
- Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: obesity and asthma. Thorax. 2008; 63:1018-23.
- Spiegel K, Tasali E, Penev *et al*. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. Ann Intern Med. 2004; 141:846-50.
- Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki I. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. BMJ. 2000; 320:827-32.
- Suratt P. Clinical manifestations and diagnosis of obesity hypoventilation syndrome. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
- Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. Thorax. 2008; 63:14-20.
- Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM *et al*. Kuopio Sleep Apnea Group Lifestyle intervention with weight reduction: firstline treatment in mild obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179:320-7.
- Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165:260-5.
- Weiner P, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Magadle R, Zamir D. Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. Thorax. 1998; 53:39-42.
- Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. Hypertension. 2003; 42:1067-74.
- WHO Obesity. Disponível em: www.who.int/topics/obesity.

Young T, Palta M, Dempsey J *et al.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993; 328:1230-5.

Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ *et al.* Predictors of sleep-disordered breathing in community dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med. 2002; 162:893-900.

Obesidade e sua Relação com Refluxo Gastresofágico e Colelitíase

Denis Pajecki, Pedro Paulo de Paris Caravatto e Eduardo de Barros Correa

Obesidade e doença do refluxo gastresofágico

A doença do refluxo gastresofágico (DRGE) é uma afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes, acarretando variável espectro de sintomas (esofágicos ou extraesofágicos), associados ou não a lesões teciduais.

► Prevalência

A prevalência da obesidade alcançou proporções epidêmicas nos últimos anos, especialmente em países ocidentais. Aproximadamente 1 bilhão de pessoas ao redor do planeta apresentam sobrepeso, das quais 300 milhões são obesas. Nos EUA, em torno de 65% da população está acima do peso e a metade disso (32%) é obesa. Na Europa, as taxas são semelhantes às dos EUA, com mais da metade dos indivíduos com sobrepeso e até 30% deles com obesidade. No Brasil, 40 a 45% da população estão acima do peso, e 13% da população adulta são obesos, ou seja, mais de 15 milhões de pessoas.

Por sua vez, a prevalência estimada da DRGE na população norte-americana e europeia é de 20% e, no Brasil, de aproximadamente 12%. Trata-se de afecção bastante comum, correspondendo a aproximadamente 75% de todas as doenças esofágicas. O aumento simultâneo da incidência de obesidade e de DRGE nos últimos 40 anos

chamou a atenção para o fato de que a obesidade constituiria fator de risco para a ocorrência de DRGE.

Sintomas de refluxo gastresofágico (RGE) são relatados em aproximadamente 50% dos pacientes obesos. Estudos demonstraram que o índice de massa corporal (IMC) está associado a um substancial aumento no risco de se desenvolver DRGE, ocorrendo aumento da frequência de sintomas relacionados concomitantemente à elevação deste índice, mesmo que este esteja dentro de níveis normais ou de leve sobre peso.

No intuito de demonstrar essa relação, diversos estudos analisaram a ocorrência de sintomas de DRGE e de suas complicações de acordo com o IMC da população estudada.

Pacientes obesos apresentam pirose retroesternal com mais frequência e com mais intensidade quando comparados a pacientes não obesos. Biccás *et al.* observaram que, em uma população de 148 pacientes portadores de esofagite erosiva, 28% tinham peso normal, 55% tinham sobre peso e 17% eram obesos. A ocorrência de esôfago de Barrett é 2,5 vezes maior em indivíduos com sobre peso ou obesos, em particular em homens com gordura predominantemente abdominal.

A obesidade também pode predispor à ocorrência de adenocarcinoma de esôfago, conforme estudo de 500 mil casos ocorridos nos EUA, onde observou-se a maior incidência da doença em pacientes com $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ (risco relativo [RR] = 2,27).

Resultado semelhante foi observado por Ryan *et al.* ao estudarem a relação da síndrome metabólica (SM), da obesidade central e dos mediadores inflamatórios, tendo observado que tais mediadores exercem um papel importante na patogênese do adenocarcinoma de esôfago em pacientes portadores de esôfago de Barrett, salientando a importância de um programa de rastreamento deste tipo de neoplasia nestes pacientes submetidos ou não ao tratamento cirúrgico da DRGE.

► Fisiopatologia

Para melhor compreensão da fisiopatologia da DRGE, é necessário o conhecimento dos mecanismos de continência que evitam a ocorrência do refluxo de conteúdo gástrico ou duodenal para o esôfago. Esses mecanismos compreendem o esfincter inferior do esôfago (EIE), o hiato diafragmático, a porção abdominal do esôfago, o ângulo de His

e o peristaltismo esofágico, responsável pelo “clareamento” do conteúdo refluído. Portanto, alterações de quaisquer desses mecanismos de continência ou ainda da motilidade esofágica podem predispor à ocorrência de RGE. A esofagite da DRGE ocorre quando o balanço entre as forças agressoras (refluxo ácido ou biliar) e defensoras do esôfago (capacidade de clareamento esofágico e resistência da mucosa) favorece as primeiras.

Múltiplas causas podem ser atribuídas para explicar a relação entre obesidade e DRGE. Alguns fatores envolvidos na fisiopatologia da DRGE nesses indivíduo incluem maior pressão abdominal e intragástrica, maior gradiente de pressão transdiafragmática como resultado do aumento da pressão intra-abdominal, menor pressão de repouso do EIE, maior número de relaxamentos transitórios do EIE, maior incidência de hérnia hiatal.

■ *Aumento da pressão intragástrica*

O aumento da adiposidade visceral, expressa pelo aumento na circunferência abdominal, pode estar associado ao aumento da pressão intra-abdominal e, consequentemente, da pressão intragástrica (PIG), aumentando a ocorrência de refluxo.

Usando manometria de alta resolução, percebeu-se que a PIG, assim como o gradiente de pressão gastresofágico durante a inspiração e expiração, eram显著mente maiores nos pacientes obesos e naqueles com sobre peso, em comparação com os pacientes com IMC normais, com aumento médio de 0,3 mmHg por unidade de aumento do IMC. Estes dados foram congruentes com estudos utilizando manometria e pHmetria esofágica.

■ *Pressão de repouso do esfíncter inferior do esôfago*

O EIE consiste em um dos mecanismos que previnem a ocorrência do RGE e sua pressão basal normal varia de 10 mmHg a 35 mmHg. Dessa maneira, pacientes com hipotensão do EIE apresentam elevado risco para ocorrência de maior número de refluxos patológicos.

A relação entre IMC e pressão do EIE já foi demonstrada em diversos estudos, nos quais foi observada pressão significativamente menor em pacientes obesos.

Um estudo examinou 64 pacientes consecutivos e dividiu os sujeitos em 3 grupos. O

grupo A continha 23 indivíduos com IMC menor que 25 kg/m², o grupo B continha 25 indivíduos com IMC entre 25 e 30 kg/m² e o grupo C, 16 indivíduos com IMC maior que 30 kg/m². Houve uma forte relação inversa entre o IMC e a pressão do EIE ($P < 0,001$).

■ *Relaxamento transitório do esfíncter inferior do esôfago*

O relaxamento transitório do EIE ocorre quando há uma diminuição da pressão deste esfíncter na ausência de deglutição. Portanto, em pacientes que apresentam número elevado de relaxamentos transitórios, pode ocorrer refluxo ácido patológico mesmo quando a pressão basal do EIE é normal. Pacientes obesos e com sobrepeso apresentam um número maior de episódios de relaxamento transitório do EIE no período pós-prandial (até 2 h da refeição) e a proporção desses episódios acompanhados de refluxo ácido patológico e o tempo de exposição ao ácido também são significativamente maiores nesta população.

Há indicações de que o principal responsável pelos episódios de relaxamento transitório seja a distensão gástrica, que leva a um estímulo intenso dos mecanoceptores associados a pressão e estiramento no estômago proximal. Em um estudo clássico, 3 grupos de indivíduos sem DRGE (28 obesos, 28 com sobrepeso e 28 normais) foram conceituados no IMC, submetidos a endoscopia digestiva alta, manometria e pHmetria esofágica, tanto em jejum como no período pós-prandial, tendo sido avaliados com um questionário de sintomas. Durante as duas horas do período pós-prandial, tanto os indivíduos com sobrepeso como os obesos apresentaram uma taxa significativamente maior ($P < 0,001$) de episódios de relaxamentos transitórios e maior proporção desses relaxamentos acompanhados por refluxo ácido e exposição ácida total em comparação com indivíduos normais. Observou-se correlação direta entre o aumento do IMC e o aumento no número de relaxamentos transitórios do esfíncter inferior do esôfago, além de uma elevação destes relaxamentos associados a episódios em que o refluxo ácido foi identificado.

■ *Hérnia de hiato*

A hérnia de hiato pode predispor à ocorrência do RGE, então tem sido observada em pacientes portadores de DRGE. Pacientes obesos mórbidos em preparo para cirurgia

bariátrica (CB) apresentam elevada ocorrência de hérnia de hiato, podendo alcançar até 50% desta população.

Pandolfino *et al.* observaram que há associação entre obesidade e separação entre o EIE e a crura diafrágmatica extrínseca, uma alteração que pode predispor pacientes obesos ao aparecimento de hérnia de hiato.

■ *Clareamento esofágico*

Outro mecanismo plausível para associação entre obesidade e DRGE encontra-se na lentificação do clareamento esofágico do conteúdo ácido refluxo. Em um estudo de caso-controle, utilizando-se manometria esofágica em pacientes não obesos e obesos com DRGE e sujeitos saudáveis, todos os indivíduos com DRGE revelaram clareamento ácido disfuncional.

■ *Alterações motoras do esôfago*

Alterações motoras esofágicas são comumente observadas em pacientes obesos mórbidos, como o esôfago em quebra-nozes ou tipos de dismotilidade inespecíficas. A prevalência dessas alterações varia de 25 a 60% em diferentes casuísticas.

Apesar de esse número ser alto em pacientes obesos, estudo publicado por Jaffin *et al.* demonstrou que apenas 10% dos pacientes portadores dessas alterações apresentavam sintomas de DRGE, o que indica uma provável relação multifatorial para ocorrência de DRGE em pacientes obesos. Considerando apenas os pacientes obesos e sintomáticos (disfagia, sintomas de RGE), a prevalência de alterações motoras esofágicas foi de aproximadamente 30%.

► *Quadro clínico e diagnóstico*

Os sintomas da DRGE são muito variáveis, mas a pirose retroesternal e a regurgitação são os mais frequentes, sendo chamados de típicos. Outros sintomas associados ao RGE são: dor torácica não coronariana, sensação de *globus* faríngeo e manifestações extraesofágicas respiratórias (tosse, quadros asmáticos) e otorrinolaringológicas (rouquidão, pigarro). Além disso, DRGE de longa data pode predispor à ocorrência de metaplasia intestinal no epitélio escamoso do esôfago distal (esôfago de Barrett),

condição considerada predisponente ao desenvolvimento do adenocarcinoma do esôfago.

O diagnóstico de DRGE é feito a partir dos sintomas associados ou não a exames complementares que demonstram a ocorrência de refluxo patológico (pHmetria ou Rx contrastado), de alterações motoras do esôfago (manometria ou Rx contrastado) ou de lesões da mucosa esofágica provocadas pelo conteúdo refluído (endoscopia digestiva alta com ou sem biopsia).

A endoscopia digestiva alta é o melhor exame para avaliação de complicações locais do RGE, incluindo erosões, úlceras, esôfago de Barrett, displasia e adenocarcinoma. Entretanto, 50% dos pacientes com sintomas de refluxo típicos apresentarão esofagite detectada ao exame endoscópico, o que limita a sensibilidade diagnóstica do método. A biopsia da mucosa esofágica aumenta um pouco a sensibilidade do exame (espessamento da camada basal do epitélio, alongamento de papilas). As Tabelas 38.1 e 38.2 apresentam as classificações endoscópicas de esofagite mais utilizadas.

O Rx contrastado do esôfago é exame de baixa sensibilidade para o diagnóstico de DRGE. A pHmetria de 24 h está indicada para avaliação de pacientes com sintomas atípicos e naqueles com sintomas refratários a tratamento medicamentoso. Deve-se, portanto, valorizar muito os sintomas do paciente no diagnóstico desta afecção. Dessa maneira, o tratamento empírico com altas doses de inibidores de bomba protônica pode servir como prova terapêutica eficaz. Entretanto, não exclui o refluxo, caso o paciente não apresente melhora dos sintomas. Esse fenômeno ocorre porque o paciente pode apresentar sintomas decorrentes de refluxo “não ácido”, o qual não é bem bloqueado pelos medicamentos antissecradores.

► Tratamento

O tratamento inicial da DRGE em obesos segue os mesmos princípios da terapêutica em não obesos. Mudanças de hábito alimentar com redução do consumo de gordura e café, evitar deitar-se até 2 h após as refeições, evitar refeições copiosas, elevação de 15 cm da cabeceira da cama e cessação de tabagismo são recomendações úteis que auxiliam no controle dos sintomas. Nos obesos, em particular, recomenda-se que percam peso.

O tratamento medicamentoso inicial é feito com inibidores de bomba protônica (omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, rabeprazol ou esomeprazol) em uma ou duas tomadas diárias de acordo com o período de mais sintomas e da intensidade dos mesmos, e se há complicações (erosões, úlceras, Barrett, sintomas respiratórios). Deve ser mantido por 6 a 12 semanas nos casos de esofagite erosiva. O tratamento de manutenção pode ser feito com doses diárias reduzidas da medicação ou “conforme demanda” (uso intermitente), em pacientes com esofagite não erosiva. O tratamento do *H. pylori* não interfere na cicatrização da esofagite ou na prevenção da DRGE, podendo inclusive agravar o refluxo.

O tratamento cirúrgico da DRGE está indicado para pacientes com tipos complicados da doença (esôfago de Barrett, ulceração, estenose), para aqueles dependentes do uso crônico de medicação para controle dos sintomas e intolerantes ao controle clínico prolongado e para os pacientes com manifestações respiratórias relevantes relacionadas com DRGE (desde que apresentem evidência concreta da associação do RGE aos sintomas respiratórios).

Tabela 38.1 Classificação endoscópica de Savary-Miller modificada.

Grau	Achado
0	Normal
1	Uma ou mais erosões lineares ou ovaladas em uma única prega longitudinal
2	Várias erosões situadas em mais de uma prega longitudinal, confluentes ou não, mas que não ocupam toda a circunferência do esôfago
3	Erosões confluentes que se estendem por toda a circunferência do esôfago
4	Lesões crônicas: úlceras e estenose, isoladas ou associadas às lesões nos graus 1 e 3
5	Epitélio colunar em continuidade com a linha Z: circumferencial ou não, de extensão variável, associado ou não a lesões 1 a 4

Tabela 38.2 Classificação endoscópica de Los Angeles.

Grau	Achado
A	Uma ou mais erosões menores do que 5 mm

B	Uma ou mais erosões maiores do que 5 mm em sua maior extensão, não contínuas entre os ápices de 2 pregas esofágicas
C	Erosões contínuas (ou convergentes) entre os ápices de pelo menos 2 pregas, envolvendo menos de 75% do órgão
D	Erosões ocupando pelo menos 75% da circunferência do órgão

O tratamento cirúrgico consiste na realização da hiatoplastia (“fechamento do hiato” ou aproximação dos braços do pilar diafragmático por meio de pontos) associada a valvuloplastia ou fundoplicatura (envolvimento circumferencial do esôfago distal, em diferentes graus, pelo fundo gástrico).

As fundoplicaturas podem ser totais (envolvimento do esôfago em 360°) ou parciais (180° ou 270°), sendo as primeiras as mais utilizadas (fundoplicatura tipo Nissen) e as últimas (fundoplicatura tipo Toupet-Lind) reservadas para pacientes que apresentam hipocontratilidade muito acentuada do corpo esofágico ou com evidências de distúrbios de esvaziamento gástrico.

Observa-se que a fundoplicatura apresenta piores resultados em pacientes obesos, uma vez que a maior pressão intra-abdominal observada neles predispõe ao RGE patológico, dificultando a ação antirrefluxo promovida pela válvula no nível da transição esofagogástrica. Desse modo, altos índices de recidiva de DRGE em pacientes obesos submetidos à fundoplicatura são relatados. Perez *et al.*, em estudo comparando fundoplicatura transabdominal (Nissen) e transtorácica (Belsey Marck IV) observaram maior taxa de recidiva no grupo com IMC > 30 kg/m², independentemente da técnica empregada. Resultados semelhantes foram observados por Morgenthal *et al.*, com maiores taxas de recidiva observadas em pacientes com IMC > 35 kg/m².

A derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR) é a técnica mais utilizada para tratamento cirúrgico de obesidade mórbida em pacientes que apresentam DRGE, uma vez que promove redução de peso acentuada e do número de células gástricas parietais e elimina o refluxo de conteúdo duodenal para o estômago.

Uma vez que a DGYR tem a capacidade de tratar a obesidade e suas comorbidades incluindo DRGE, alguns advogam pelo uso dessa técnica como a primeira opção de tratamento para pacientes obesos. Não se questiona a indicação desta cirurgia para pacientes com IMC acima de 40 kg/m². Para os pacientes com IMC entre 35 e 40 kg/m²,

não há evidências claras da superioridade da DGYR sobre a fundoplicatura à Nissen entretanto, dada a concomitante e adicional melhora da obesidade e de suas comorbidades, a realização de um procedimento antirrefluxo isolado perderia uma importante oportunidade em pacientes que têm interesse pelo procedimento.

Para pacientes com IMC menor que 35 kg/m² a melhor abordagem cirúrgica ainda é menos clara. A maioria deles não seria tipicamente considerada candidata a procedimentos bariátricos. Entretanto há um crescente entendimento do aumento da incidência de comorbidades relacionadas com o excesso de peso em obesos com IMC entre 30 e 35 kg/m². Discute-se, portanto, a diminuição dos limites de recomendação da cirurgia bariátrica em situações especiais como nos pacientes com DRGE associada.

Obesidade e colecistolítase

► Epidemiologia

A colecistolítase é definida por cálculos na vesícula biliar. Trata-se de afecção comum que afeta até 15% da população, mas sua incidência aumenta com o avançar da idade. Predomina nas mulheres a partir dos 50 anos, podendo acometer 35% das mulheres e 20% dos homens com 75 anos.

O aumento de incidência observado em mulheres se deve a fatores de risco como idade, obesidade e número de gestações, constituindo a máxima dos 4F (*forty, female, fat e fertile*), que, na língua inglesa, correspondem a esta situação.

A obesidade é um fator isolado relacionado com risco aumentado de desenvolvimento de colecistolítase, sendo considerada a 3^a afecção mais frequentemente relacionada com a obesidade. A incidência de colecistolítase aumenta com o aumento do grau de obesidade, chegando a acometer 28 a 45% dos pacientes obesos mórbidos. Obesos têm maior incidência de colelitíase, colecistite e colesterolose quando comparados a controles não obesos. Uma metanálise recente mostrou que o risco de doenças da vesícula biliar em homens com sobrepeso é de 1,63, enquanto em obesos é de 2,51. Nas mulheres, o risco relativo é de 1,44 para as com sobrepeso, passando para 2,32 na obesas.

A própria circunferência abdominal é um fator risco para cálculo biliar, independentemente dos valores de IMC.

Essas associações estão relacionadas com adiposidade abdominal, hiperinsulinemia, resistência à insulina, hiperleptinemia, hiperlipidemia e dismotilidade da vesícula biliar.

Há ainda um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de vesícula biliar nos indivíduos obesos.

O risco também está aumentado quando há rápida perda de peso, decorrente de grande restrição de ingestão alimentar, ou após tratamento cirúrgico, devido a mobilização de gordura e saturação da bile com colesterol, alterações da concentração e saturação de sais biliares e alterações de motilidade da vesícula biliar. Nessa situação, a incidência de colecistolitíase variou de 2,8 a 38% nos primeiros 6 meses de pós-operatório em diferentes casuísticas. No HC-FMUSP, 34 pacientes submetidos à operação de Fobi-Capella foram seguidos prospectivamente por 14 a 21 meses, e a incidência de colecistolitíase nesse período foi de 41,2%, tendo sido a porcentagem de perda de peso o único fator relacionado com esta ocorrência.

► Fisiopatologia

A fisiopatologia da doença está relacionada com distúrbios do metabolismo biliar, do colesterol, dos sais biliares e da bilirrubina. A formação dos cálculos ocorre pelos seguintes defeitos:

- Supersaturação da bile com colesterol, excedendo sua capacidade de solubilização, cristalizando e iniciando a cascata de formação dos cálculos biliares. Esse mecanismo é o responsável pela formação dos cálculos de colesterol que acometem 75 a 85% dos pacientes portadores de colecistolitíase
- Solubilização alterada da bilirrubina não conjugada, o que resulta na precipitação do bilirrubinato de cálcio. Esse mecanismo leva à formação de cálculos pigmentares, que apresentam uma relativa concentração alta de bilirrubina e baixa concentração de colesterol. Existem dois tipos principais de cálculos pigmentares: marrons e negros. Os cálculos negros estão associados a doenças hemolíticas como cirrose, nutrição parenteral prolongada e ressecções ileais. Os cálculos marrons estão associados à estase biliar e à infecção bacteriana.

► Colecistolitíase assintomática

Trata-se da afecção mais comum das vias biliares, diagnosticada incidentalmente em exames de rotina (geralmente ultrassonografia abdominal). A controvérsia reside na indicação do tratamento cirúrgico ou no acompanhamento clínico até que sintomas eventualmente apareçam.

A maioria dos pacientes permanecerá assintomático ao longo da vida. Entretanto, o risco de pacientes inicialmente assintomáticos desenvolverem complicações graves como colecistite aguda ou pancreatite biliar é de aproximadamente 2% ao longo de 1 ano de observação, e tais complicações podem ser ainda mais graves em pacientes idosos ou diabéticos.

Há ainda relação direta entre cálculos e a incidência de carcinoma de vesícula biliar, e o maior risco de complicações nos pacientes portadores de microlitíase.

Com base nesses fatores, na Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do HC FMUSP, recomenda-se o tratamento cirúrgico da colecistolitíase assintomática (colecistectomia profilática), suportada pelo aprimoramento de métodos menos invasivos (videolaparoscopia) e da redução significativa de seus riscos e complicações. Tal recomendação, entretanto, deve ser avaliada em base individual, levando-se em consideração outros fatores como a condição clínica do paciente e seu risco cirúrgico.

Em pacientes selecionados, a colelitíase, mesmo assintomática, é recomendação formal para colecistectomia. Incluem-se nesse grupo as crianças (pela frequência de desenvolvimento de sintomas), os portadores de anemia falciforme e aqueles com vesícula de parede calcificada ou em “porcelana” (pela associação ao câncer de vesícula).

Nos pacientes obesos, a recomendação é a mesma, o procedimento deve ser realizado também e preferencialmente por videolaparoscopia. Em pacientes obesos mórbidos, a cirurgia pode ser tecnicamente mais difícil, mas a colecistectomia pode ser realizada no mesmo tempo operatório de qualquer operação bariátrica.

► Colecistite crônica

A colecistite crônica diz respeito a um processo inflamatório recorrente da vesícula biliar, associado à litíase vesicular. O quadro clínico se caracteriza pela dor recorrente no hipocôndrio direito, eventualmente irradiada para o mesogástrio e associada a náuseas e vômitos (cólica biliar). Em 50% dos casos, há associação da dor a alimentação rica em gordura. O início do quadro é súbito e sua melhora progressiva, com resolução em até 24 h. O paciente pode apresentar dor à palpação no hipocôndrio direito, mas o exame físico com frequência é normal. Nos pacientes muito obesos, o exame físico pode estar prejudicado e haver maior dificuldade em localização da dor à palpação.

O diagnóstico é realizado com base na associação do quadro clínico a cálculos biliares. O diagnóstico diferencial é feito com outras afecções do trato gastrintestinal superior (gastrite, úlcera péptica), inferior (cólon irritável, diverticulite) ou de outros sistemas (angina, litíase renal). O exame de escolha é o ultrassom abdominal, com sensibilidade de 95 a 98%. Em pacientes muito obesos, a sensibilidade do exame é menor, podendo dificultar seu diagnóstico. A tomografia computadorizada tem baixa sensibilidade (50%), podendo ser utilizada na exclusão de diagnósticos diferenciais.

O tratamento da colecistite crônica é cirúrgico, salvo em situações de risco cirúrgico elevado por doenças sistêmicas graves. Nessa situação, a conduta é expectante, com uso de medicação sintomática e dieta pobre em gordura. A utilização de ácido ursodesoxicólico (10 mg/kg/dia durante 6 a 8 meses) para dissolução dos cálculos é pouco eficaz na resolução do quadro.

A colecistectomia por via laparoscópica com colangiografia intraoperatória é o método cirúrgico de escolha para o tratamento definitivo. A obesidade não é fator que contraindique o tratamento cirúrgico por esta via.

► Colecistite aguda

A colecistite aguda é a inflamação aguda da vesícula biliar que ocorre pela obstrução do ducto cístico por um cálculo (95% dos casos). A colecistite aguda acalculosa está associada a situações como politraumatismo, doenças do colágeno, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), grandes queimados e sepses (5% dos casos).

O quadro clínico se caracteriza por dor no quadrante superior direito de início

insidioso, associada a anorexia, náuseas, vômitos e eventualmente febre. O sinal clínico típico ao exame físico é a dor à palpação profunda no hipocôndrio direito com parada abrupta da inspiração profunda (sinal de Murphy). A partir de um processo inflamatório leve inicial pode haver progressão para empiema de vesícula, gangrena, perfuração e fistula colecistointestinal. Assim, pacientes com processo inflamatório mais acentuado podem se apresentar com massa palpável no hipocôndrio direito (plastrão) que representa o bloqueio do omento e alças intestinais em resposta ao processo inflamatório da vesícula. Nos pacientes diabéticos, o risco de evolução para gangrena da vesícula é maior, sendo necessária atenção redobrada.

O diagnóstico é feito pela ultrassonografia (US), que mostra cálculos na vesícula e sinais inflamatórios como aumento da espessura da parede vesicular e de seu diâmetro. Nos pacientes obesos, a sensibilidade do método é menor. A avaliação radioisotópica da vesícula biliar com coloide sulfuroso marcado com tecnécio radioativo (DISIDA) tem sensibilidade de 92% e especificidade de 97%, podendo ser utilizado quando houver dúvida diagnóstica. As enzimas hepáticas e canaliculares podem estar discretamente elevadas em casos leves ou mais pronunciadamente em quadros mais avançados. Em particular, na coledocolitíase associada, há elevação mais expressiva de gammaglutamil transferase (γ -GT) e fosfatase alcalina, bem como da bilirrubina direta. O leucograma no início pode ser normal, com aumento progressivo de leucocitose nos casos mais complicados.

O tratamento da colecistite aguda é cirúrgico, sendo a colecistectomia laparoscópica com colangiografia intraoperatória o método de escolha. Entretanto, a taxa de conversão para laparotomia é maior nessas situações, em particular nos quadros mais avançados e nos pacientes obesos. Nesse sentido, a experiência do cirurgião em cirurgia biliar e laparoscópica é de suma importância para a resolução cirúrgica do quadro com baixas taxas de conversão e morbidade.

► Colelitíase e cirurgia bariátrica

Além da obesidade, a rápida perda de peso que se segue após a CB consiste em outro fator de risco para o desenvolvimento de colecistolitíase. A litogênese encontra-se aumentada nestes pacientes devido a maior secreção de colesterol na bile, de modo que as concentrações de fosfolipídios e de sais biliares encontram-se desequilibradas,

predispondo à sedimentação do colesterol e à formação de cálculos. Dados da literatura apontam incidência de litíase biliar em pacientes submetidos à CB que varia de 11 a 49%. Além disso, alguns procedimentos bariátricos, dentre eles, a DGYR, promovem diminuição da produção de colecistocinina no pós-operatório, levando ao esvaziamento mais lento da vesícula biliar e, consequentemente, acarretando alterações do ciclo entero-hepático. Assim, a alta prevalência de colecistolitíase em pacientes obesos mórbidos, associada ao elevado risco para surgimento de novos casos no pós-operatório de CB, levou diversos grupos a adotar a realização da colecistectomia profilática junto a CB.

Estudo publicado por Nougou e Stuter, durante o qual foram realizadas colecistectomias profiláticas em 90% dos pacientes submetidos a CB, não observou aumento significativo do tempo operatório ou do período de internação. Os autores observaram alterações histológicas da vesícula biliar que predispõem à formação de cálculos em mais de 81% dos pacientes. Assim, os autores postulam que a realização da colecistectomia profilática é segura desde que se tenha um fácil acesso à vesícula biliar. Ainda assim, devemos salientar que não existe padronização na literatura quanto à realização de colecistectomia profilática no mesmo tempo cirúrgico, uma vez que os resultados são conflitantes. Condição primordial para considerar a realização desta etapa cirúrgica é um tempo operatório adequado.

A utilização de ácido ursodesoxicólico também é controversa em pós-operatório de CB. Sugerman *et al.* demonstraram resultados superiores, com menor formação de cálculos, após a utilização deste fármaco por 6 meses em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da obesidade mórbida, quando comparado a placebo.

Bibliografia recomendada

- Abraham NS, Romagnuolo J, Barkum AN. Gallstone disease. In: Irvine EJ, Hunt RI Evidence-based gastroenterology. Hamilton, Ontario, Canada: Decker Inc., 2001. pp 360-76.
- Acosta A, Camilleri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. Ann NY Acad Sci. 2014 1311: 42-56.
- Attili AF, De Santis A, Capri *et al.* The natural history of gallstones: the GRECC experience. Hepatology. 1995; 21:656-9.
- Biccás BN, Leme EM, Abrahao LJ *et al.* Higher prevalence of obesity in erosive

- esophageal reflux disease. *Arq Gastroent.* 2009; 46(1):15-9.
- Calhoun R, Willbanks O. Coexistence of gallbladder disease and morbid obesity. *Am J Surg.* 1987; 154: 655-8.
- Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014; 43:161-73.
- Cooper AD. Metabolic basis of cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin Nort Amer* 1991; 20:21
- Csendes A, Burgos AM, Smok *et al.* Effect of gastric bypass on Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the cardia in patients with morbid obesity. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10:259-64.
- Dent J, Brun J, Fendrick AM *et al.* An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop report. *Gut.* 1999; 44: S1-16.
- DeVault KR, Castell DO. Update guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:1434-42.
- de Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJ, Samsom M. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1349-54.
- El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiologic evidence. *Dig Dis Sci.* 2008; 53(9):2307-12.
- Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Europ J Gastroenterol Hepatol.* 2000 12(12):1347-52.
- Fobi M, Lee H *et al.* Prophylactic cholecystectomy with gastric bypass operation: incidence of gallbladder disease. *Obes Surg.* 2002; 12:350-3.
- Ford ES, Mokdad AH. Epidemiology of obesity in the Western Hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:S1-8.
- Friedenberg FK, Xanthopoulos M, Foster GD *et al.* The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(8): 2111-22.
- Groot NL, Burlerhart JS, Van De Meeberg PC. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(12): 1091-102.
- Hirano I, Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease: causation, diagnosis and correlation of symptoms/severity, healing. In: Irvine EJ, Hunt RH. Evidence-Based gastroenterology. Hamilton, Ontario, Canada: Decker Inc. 2001. pp. 28-39.
- Jaffin BW, Knoepfelmacher P, Greenstein R. High prevalence of asymptomatic esophageal motility disorders among morbidly obese patients. *Obes Surg.* 1999;

9:390-5.

- Jurendini R, Matheus AS, Penteado S. Colecistopatia. In: Gama Rodrigues J, Machad MCC, Rasslam S. Clínica cirúrgica. Barueri-SP: Manole, 2008. pp. 764-73.
- Kendrick ML, Houghton SG. Gastroesophageal reflux disease in obese patients: the role of obesity in management. Diseases of the Esophagus. 2006; 19: 57-63.
- Koppman JS, Poggi L, Szomstein *et al.* Esophageal motility disorders in the morbidly obese population. Surg Endosc. 2007;21: 761-4.
- Liem RK, Niloff PH. Prophylactic cholecystectomy with open gastric bypass operation. Obes Surg. 2004; 14:763-5.
- Moraes-Filho JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues *et al.* Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification and management. The American Journal of Gastroenterology. 2002; 97:241-8.
- Morgenthal CB, Lin E, Shane M *et al.* Who will fail laparoscopic Nissen fundoplication? Preoperative prediction of long-term outcomes. Surg Endosc. 2007; 21: 1978-84.
- Nasi A, Moraes-Filho JP, Cecconello I. Gastroesophageal reflux disease: an overview. Arq. Gastroenterol. 2006; 43(4): 334-41.
- Nasi A, Santo MA, Cecconello I. Endoscopia da doença do refluxo gastresofágico. In: Rodrigues JG, Machado MCC, Rasslam S. Clínica cirúrgica. Barueri-SP: Manol 2008; 601-11.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference. Statement on Gallstone and laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg. 1993; 165:390-8.
- Nougou A, Suter M. Almost routine prophylactic cholecystectomy during laparoscopic gastric bypass is safe. Obes Surg. 2008; 18:535-9.
- Pajecki D, Parente EB, Moulin CM *et al.* Fatores de risco para colelitíase e sua incidência em pacientes submetidos a gastroplastia em Y-de-Roux – seguimento de 20 meses. VIII Congresso Brasileiro de Cirurgia Bariátrica – Salvador, 2006.
- Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: challenge to esophagogastric junction integrity. Gastroenterology. 2006; 130: 639-49.
- Park M *et al.* Body mass index and biliary tract disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Prev. Med. 2014; 65:13-22.
- Patterson EJ, Davis DG, Khajanchee Yet *et al.* Comparison of objective outcomes following laparoscopic Nissen fundoplication *versus* laparoscopic gastric bypass in the morbidly obese with heartburn. Surg Endosc. 2003; 17:1561-5.
- Perez AR, Moncure AC, Rattner DW. Obesity adversely affects the outcome of antireflux operations. Surg Endosc. 2001; 15:986-9.
- Quiroga E, Cuenca-Abente F, Flum D, Dellinger EP, Oelschlager BK. Impaire

- esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance. *Surg Endosc.* 2006; 20: 739-74.
- Ruhl CE, Everhart JE. Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: the NHANES I Epidemiologic Follow-up study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 1999; 9:424-35.
- Ryan AM, Healy LA, Power D *et al.* Barrett esophagus: prevalence of central adiposity, metabolic syndrome, and a proinflammatory state. *Ann Surg.* 2008; 247:909-15.
- Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Pesquisa Obesidade 2007 Disponível em: <http://www.sbcbm.org.br>
- Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman M *et al.* A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blinded, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric bypass induced rapid weight loss. *Am J Surg.* 1995; 169:91-7.
- Suter M, Dorta G, Giusti V *et al.* Gastroesophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2004; 14:959-66.
- Tait N, Little JM. The treatment of gallstones. *BMJ.* 1995;311:99-105.
- Van Erpecum KJ. Biliarylipids, water, and cholesterol gallstones. *Biol Cell* 2005 97(11):815-22.
- Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:2840-4.
- Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology.* 2007; 132: 883-9.
- Zilberstein B, Pajecki D, Andrade C *et al.* Simultaneous gastric banding and cholecystectomy in the treatment of morbid obesity: is it feasible? *Obesity Surgery.* 2004; 14:1331-34.

Esteato-hepatite Não Alcoólica e Síndrome Metabólica

Leila Maria Batista Araújo, Carla Hilário Daltro e Helma Pinchemel Cotrim

Introdução

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição clínica patológica de amplo espectro que compreende a esteatose (acúmulo de ácidos graxos no fígado), a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) e pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. Nos dias atuais, corresponde à doença hepática mais comum no mundo ocidental.

A princípio foi descrita em mulheres obesas e diabéticas e recebeu várias denominações diferentes. Em 1980, Ludwig *et al.* denominaram essa condição de *nonalcoholic steatohepatitis* – NASH (esteato-hepatite não alcoólica) devido à semelhança das lesões histológicas com a doença alcoólica do fígado, termo esse que se tornou o mais usado por gastroenterologistas e hepatologistas.

Por definição, considera-se, histologicamente, a esteatose como o acúmulo de gordura em mais de 5% dos hepatócitos. Para que se possa caracterizar como DHGNA o critério mais aceito é de que as alterações hepáticas ocorram com ingestão de menos de 140 g de álcool por semana para homem e de menos de 70 g de álcool por semana para mulher, de modo que é muito importante inquirir sobre a ingestão de álcool na anamnese. Para que se tenha uma ideia de como este valor é estimado, é preciso considerar que o teor alcoólico da cerveja é de 5%, do vinho em torno de 10% e das bebidas destiladas em torno de 50%.

As alterações de enzimas hepáticas, métodos de imagem mostrando esteatose e a exclusão de outras doenças do fígado são, por vezes, consideradas critérios clínicos de

diagnóstico. Mas só a histologia obtida pela biopsia faz diagnóstico do estadiamento da doença.

Devido à forte associação da DHGNA às comorbidades da síndrome metabólica (SM), os indivíduos afetados têm alto risco de doença cardiovascular, considerada a maior causa de mortalidade neste grupo.

Prevalência

A prevalência da DHGNA varia conforme as casuísticas e a metodologia para o seu diagnóstico. Está se tornando um problema de saúde pública, uma vez que sua frequência vem aumentando devido ao crescimento da obesidade e pelo envelhecimento das populações. Estima-se que no Ocidente acometa entre 20 e 30% da população.

Os hispânicos têm sido considerados o grupo étnico de maior risco para DHGNA quando comparados com os caucasianos e afro-americanos nos EUA. No Brasil, a frequência de DHGNA na população em geral não é conhecida, mas estudos baseados em pacientes submetidos à ultrassonografia abdominal descrevem uma frequência de 18 a 19%. Um estudo que envolveu 1.280 pacientes com DHGNA provenientes de 12 estados brasileiros mostrou que a doença é mais comum no sexo masculino e tem como principais fatores de risco a dislipidemia e a obesidade. Destes, 437 foram submetidos à biopsia e foram constatados cirrose e carcinoma hepatocelular em 15,4% e 0,7% respectivamente.

Em crianças, a frequência é de 2,6% e aumenta para 22 a 52% em crianças obesas. Estudo realizado com crianças e adolescentes na Bahia mostrou prevalência global de esteatose de 1,7% e entre obesas e com sobrepeso de 2,4%.

Quando avaliado em grupos específicos, observa-se maior prevalência de DHGNA em obesos (57 a 80%) e em diabéticos (21 a 78%). Quando existe associação de obesidade e diabetes esta frequência é maior ainda: 100% de esteatose moderada, 50% de esteato-hepatite e 19% de cirrose. Em indivíduos com SM, a frequência de esteatose e fibrose aumenta 3 a 5 vezes em relação aos indivíduos normais.

Fatores de risco

Os fatores de risco convencionais para DHGNA metabólicos são as mesmas

comorbidades da síndrome metabólica: diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), resistência à insulina (RI), dislipidemia e obesidade do tipo central (circunferência abdominal maior que 90 cm no homem e maior que 80 cm na mulher). Cerca de 50% dos diabéticos e 76% dos obesos têm DHGNA avaliada por métodos de imagem e maior ainda quando se utilizam critérios anatomo-patológicos. Em obesos, a frequência de esteatose é de 76% ou mais, esteato-hepatite em 18,5% a 37%, fibrose em 23% e cirrose em 5,8% dos quais um percentual pequeno evolui para óbito.

Outros fatores de risco são hiperuricemias e hipertensão arterial, alimentação parenteral, rápida perda de peso, cirurgia bariátrica (CB), iatrogenia (estrogênio, corticoide, tamoxifeno, amiodarona), gravidez, síndromes genéticas com lipodistrofia e erros do metabolismo (Tabela 39.1). Recentemente, tem sido sugerida a associação do polimorfismo Ile148Met C/G no gene *patatin-like phospholipase 3* (PNPLA3) à maior suscetibilidade à DHGNA e à gravidade da esteatose.

Tabela 39.1 Causas de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).

Metabólicas e genéticas	Fármacos	Nutricionais	Outras
Obesidade	Estrógenos	Pós-cirurgia bariátrica	Doença inflamatória intestinal
Diabetes	Glicocorticoide	Alimentação parenteral	Infecção pelo HIV
Dislipidemia	Amiodarona	Emagrecimento rápido	Substâncias hepatotóxicas
Resistência à insulina	Agentes antivirais	Desnutrição	Excesso crescimento bacteriano intestinal
Lipodistrofia	Tamoxifeno		
Erros inatos do metabolismo	Bloqueador dos canais de cálcio		
	Metotrexato		
	Ácido acetilsalicílico		

Alguns casos de EHNA, especialmente em indivíduos magros, têm sido

relacionados a alterações da flora intestinal. Outros estudos mostram associação a agressão tóxica. A relação de produtos químicos com a EHNA foi inicialmente sugerida em estudos realizados em uma área industrial na Bahia. Nesses estudos, trabalhadores expostos a uma série de produtos químicos, embora assintomáticos, apresentavam alterações de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gamaglutamil transpeptidase (GGT). Esses indivíduos também não apresentavam outros fatores de risco para doença hepática e tiveram diagnóstico histológico de NASH/TASH (*toxicant-associated steatohepatitis*). Na microscopia eletrônica da biopsia, observaram-se colestase, fibrose perissinusoidal e megomitocôndrias com cristais no seu interior sugerindo agressão tóxica. Estudo prospectivo mostrou que, após o afastamento dos trabalhadores da exposição (período médio de 12 meses), as enzimas hepáticas e a histologia melhoraram. A média de idade dos indivíduos era de 42 anos sem resistência à insulina avaliada pelo *homeostatic model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR).

Patogênese

A patogênese da DHGNA é multifatorial e ainda não está bem esclarecida. Está associada à RI no fígado e no tecido adiposo e, consequentemente, a doenças cardiovasculares e alterações metabólicas. No fígado, existe diminuição de 50% da depuração da glicose e incapacidade de diminuir a produção de glicose hepática. No tecido adiposo, ocorre um defeito na supressão de ácidos graxos livres (AGL), diminuição da captação da glicose e inibição da oxidação de gorduras.

A obesidade tem forte associação à doença gordurosa não alcoólica do fígado. Na distribuição central de gordura corporal, há maior RI e maior produção de AGL. O aumento da gordura abdominal está associado a DM2, dislipidemia, hipertensão arterial (HA), ou seja, a SM.

O adipócito expressa diversos produtos que têm relação com a doença hepática gordurosa não alcoólica: a leptina, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a resistina, o angiotensinogênio, além da produção de AGL. A leptina está aumentada e tem relação com a fibrogênese. O TNF- α está aumentado em indivíduos com DHGNA e em obeso com diabetes. O TNF- α aumenta a RI, comprometendo moléculas sinalizadoras da suação. A resistina está associada à RI, ao aumento da produção hepática de glicose e à

diminuição da captação pelo adipócito *in vitro*. O angiotensinogênio tem papel ainda não bem definido, mas o uso de inibidores da angiotensina melhora testes hepáticos. A adiponectina tem relação inversa com o tecido adiposo visceral e positiva com a sensibilidade à insulina (SI). Assim, em pacientes com DHGNA, são encontrados níveis baixos de adiponectina, a qual estimula a utilização e a oxidação de glicose pelo fígado por ativação da proteinoquinase ativada pelo monofosfato de adenosina (AMP).

Por outro lado, indivíduos magros também podem ter resistência à insulina tanto no fígado como no adipócito. Aqueles com lipodistrofia congênita, por exemplo, não têm gordura no corpo, mas apresentam RI e esteatose hepática. Nesta síndrome, os níveis de leptina e adiponectina são baixos ou ausentes e o acúmulo de gordura é desviado para o fígado. Chitturi *et al.* estudaram níveis de leptina em indivíduos com esteatose comparados com um grupo normal e observaram que a leptina esteve mais elevada no grupo com esteatose e que a leptina, o peptídio C e a idade foram fatores preditores independentes da gravidade da esteatose mas não da inflamação ou fibrose.

As alterações primárias que levam ao acúmulo de gordura consistem na alteração de captação, síntese e degradação ou secreção das moléculas de gordura decorrente da resistência à insulina por obesidade, diabetes ou fator genético. Então a oferta de AGL aumenta, especialmente quando houver elevação da gordura visceral, excesso de lípidios na dieta, aumento da síntese de AGL pelo próprio fígado, diminuição da oxidação pelo fígado e/ou diminuição de síntese ou secreção de *very low density lipoprotein* (VLDL). O excesso de ferro intra-hepático representa um cofator para estresse oxidativo. Este estresse crônico leva à depleção de antioxidantes naturais como o glutationa e vitamina E.

Em condições normais, os triglicerídios são armazenados no tecido adiposo e liberados na circulação sob a forma de AGL pela ação da lipoproteína lipase. Como são hidrofóbicos, os AGL liberados dos estoques periféricos ligam-se fortemente à albumina e são transportados até o fígado no qual podem ser usados como fonte de energia, pela β -oxidação, ou podem ser armazenados como triglicerídios ou ainda exportados como VLDL. Tanto a glicose como os aminoácidos podem ser convertidos em piruvato, acetil-coenzima A e finalmente AGL para servir como fonte de energia em situações de jejum. No estado pós-prandial, a β -oxidação dos AGL não é necessária como fonte de energia, sendo então convertidos em triglicerídios.

A insulina age aumentando a captação de glicose pelas células e o estoque de glicogênio e inibindo a produção hepática e renal de glicose por bloquear a glicogenólise e a gliconeogênese. Promove também o armazenamento de gordura, sob a forma de triglicerídos no tecido adiposo, por aumentar a lipogênese e inibir a lipólise. Quando há resistência insulínica, os tecidos adiposo, muscular e hepático tornam-se incapazes de metabolizar a glicose e os AGs, o que resulta em aumento dos AGLs circulantes, os quais, por sua vez, inibem a captação periférica da glicose induzida pela insulina, agravando a resistência insulínica. Resumindo, no estado de resistência insulínica a produção de triglicerídos pelo hepatócito está aumentada (*de novo lipogenesis*), a β -oxidação está diminuída e a secreção de VLDL reduzida, culminando com a esteatose hepática.

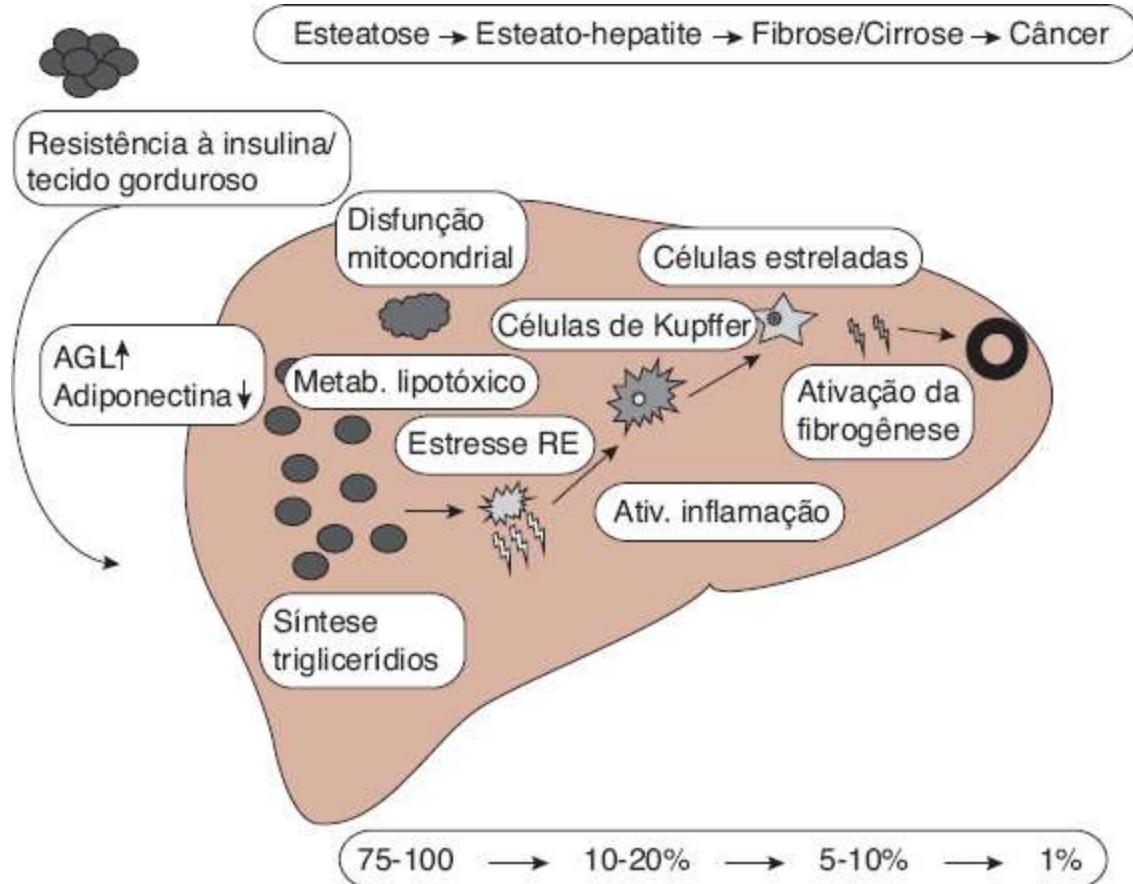


Figura 39.1 A hipótese dos três insultos: na primeira fase, inflamação, na segunda, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, levando a esteatohepatite e fibrose e na terceira, lipotoxicidade com apoptose e incapacidade de regeneração hepática, levando ao hepatocarcinoma. AGL: ácidos graxos livres; RE: reticuloendotelial.

A obesidade central está mais relacionada com a DHGNA pela sua associação ao acúmulo de gordura nos órgãos abdominais. O tecido adiposo visceral é mais propenso à lipólise devido a sua menor sensibilidade à insulina, maior sensibilidade aos corticoides e maior número de receptores beta-adrenérgicos. Além disso, os AGL decorrentes dessa lipólise são despejados no sistema porta, tornando-se uma fonte importante de gordura para o fígado.

A segunda etapa refere-se à progressão da esteatose para a esteato-hepatite que microscopicamente é caracterizada por acúmulo de gordura, inflamação e balonização dos hepatócitos, corpúsculos de Mallory e fibrose. Nem todos evoluem para esteato-hepatite e os fatores implicados nessa progressão têm sido bastante estudados e, além de fatores ambientais e genéticos, citocinas inflamatórias, peroxidação de lipídios e disfunção mitocondrial parecem também estar envolvidos. O mecanismo é disparado e inicia uma sequência que leva à resposta inflamatória que eventualmente chega a fibrose e cirrose (Figura 39.1).

O adipócito produz citocinas tais como leptina, resistina, angiotensinogênio, TNF- α e interleucinas que levam à RI e adiponectina que atua como a adipocina protetora, mas está diminuída nos indivíduos obesos. Estudos têm sugerido que o angiotensinogênio tenha um papel importante na patogênese da EHNA visto que o uso de antagonistas do angiotensinogênio II melhora testes de função hepática e atenua a fibrose hepática em modelos animais. O TNF- α está aumentado em portadores de DHGNA e a terapia anti-TNF- α tem mostrado resultados benéficos. Esta citocina causa apoptose celular ao aumentar a permeabilidade da membrana mitocondrial e inibir a cadeia respiratória e também inibe a capacidade da insulina em ativar sua via de sinalização, o que leva à resistência insulínica.

O excesso de AGLs dentro do hepatócito excedendo a capacidade metabólica da mitocôndria resulta em resposta inflamatória e formação de espécies reativas de oxigênio e indução do citocromo P450 2E1 (CYP2E1). A indução deste citocromo exerce um importante papel na patogênese da doença hepática, aumentando a oxidação e gerando metabólitos do oxigênio que levam à destruição celular. Dessa maneira, supõe-se que os pacientes com esteatose que apresentam expressão maior do citocromo P450 2E1 evoluam para EHNA.

Os indivíduos com esteatose gordurosa do fígado pura têm melhor prognóstico do

que aqueles com esteato-hepatite não alcoólica com ou sem fibrose. Na maioria das vezes, os pacientes com cirrose relacionada com a DHGNA morrem das próprias complicações relacionadas com a doença hepática apesar de terem como associação a frequência elevada de doença cardiovascular. Os indivíduos com doença hepática gordurosa não alcoólica do figado têm 4,4 vezes mais chance de desenvolver hepatocarcinoma do figado do que a população em geral e a obesidade acentua ainda mais esta associação.

Diagnóstico

Na maioria das vezes, a doença hepática gordurosa não alcoólica é assintomática ou o paciente refere sintomas inespecíficos, tais como fadiga, indisposição, dor no quadrante superior direito. Ao exame clínico, pode haver hepatomegalia. Muitas vezes, o diagnóstico é dado pela incidental elevação de enzimas hepáticas, por ultrassonografia (US) ou tomografia de abdome em exames de rotina ou para avaliar outras morbidades. Os níveis das enzimas são modestamente elevados e não guardam correlação à gravidade da doença.

Deve-se avaliar glicose em jejum, insulina, proinsulina e níveis de peptídio C. Outros marcadores metabólicos que devem ser avaliados incluem o perfil lipídico sérico, ácido úrico (20% dos pacientes com DHGNA têm hiperuricemia) microalbumina na urina, proteína C reativa de alta sensibilidade. As concentrações plasmáticas de proteína de alta sensibilidade C reativa, fibrinogênio e inibidor do ativador do plasminogênio-1 são mais baixas em indivíduos saudáveis não obesos, intermediárias em indivíduos não obesos com esteatose, e mais altas em pacientes com excesso de peso e EHNA comprovada por biopsia. Fosfatase alcalina e GGT podem estar discretamente aumentadas. Em pacientes obesos, a elevação de GGT está associada à maior frequência de DM2 e de SM. Araújo *et al.* estudaram 355 mulheres obesas ambulatoriais e observaram elevação de GGT em 32% das pacientes com SM *versus* 20,7% das obesas sem SM ($p < 0,05$). Importante ainda é a avaliação de marcadores de função sintética do figado, com determinação dos níveis de albumina e tempo de protrombina.

A ferritina é um marcador de resposta inflamatória e frequentemente está associado a SM. Sua elevação pode ocorrer em pacientes com DHGNA, mas a saturação d

transferrina geralmente é normal. Em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica, o ferro tem sido implicado na patogênese das lesões, mas até o momento esta relação não é muito clara. Em pacientes heterozigotos para hemocromatose, observa-se elevada frequência de esteatose e o excesso de ferro hepático pode estar associado à doença hepática mais grave.

Baixos níveis de adiponectina estão intimamente associados à esteatose hepática não alcoólica em indivíduos obesos saudáveis. Além disso, as alterações da flora intestinal recentemente têm sido associadas tanto à obesidade como à EHNA. Foram descritas maiores concentrações fecais de *Clostridium coccoides* e menor porcentagem de Bacteroidetes em pacientes NASH em relação aos controles.

Existem vários escores para predizer a gravidade das alterações hepáticas, tais como HAIR, BAAT, FLI, BARD que utilizam dados clínicos e laboratoriais. Para pontuação da fibrose da DHGNA (<http://nafldscore.com>) utiliza-se um escore cujos parâmetros são idade, índice de massa corporal (IMC), diabetes, ALT, AST, trombócitos e albumina (valor preditivo positivo, 82 a 90%; valor preditivo negativo, 88 a 93%). Um risco aumentado de fibrose de grau superior foi descrito para pacientes com IMC > 32 kg/m², idade > 45 anos, diabetes, e uma relação de AST para ALT > 1. Novos marcadores genéticos, como variantes do PNPLA3 (adiponutrin), que indicam um aumento do risco de progressão para NASH, fibrose e hepatocarcinoma, ainda não se estabeleceram na rotina clínica.

Quanto aos exames de imagem, a US hepática pode mostrar a imagem sugestiva de esteatose, com atenuação do feixe refletido pelo excesso de gordura acumulada no fígado, mas para que seja detectada é necessário que o hepatócito esteja infiltrado com 30% ou mais de gordura. A limitação do ultrassom depende do operador e está sujeita à variação inter e intraobservador, quando não se consegue definir esteatose ou fibrose e não se consegue informação quantitativa do teor de gordura hepática. E quando o teor de gordura é menor do que 30%, a sensibilidade diminui.

A tomografia computadorizada (TC) também é de auxílio diagnóstico. A infiltração gordurosa do fígado dá uma imagem de baixa densidade do parênquima na TC. A esteatose é geralmente difusa, mas pode ser focal ocasionalmente, confundindo com lesão neoplásica. Porém, nestes casos, a ressonância magnética (RM) pode auxiliar no diagnóstico diferencial. Tanto a TC como a RM podem diagnosticar esteatose

(Wieckowska e Feldstein, 2008; Mendler *et al.*, 1998). A RM por espectroscopia consegue medir o conteúdo hepático de triglicerídos. A elastografia (FibroScan®) é de utilidade na avaliação da fibrose hepática.

A biopsia hepática é o método que avalia melhor o estadiamento da DHGNA. Possibilita avaliar graus de esteatose e fibrose e identificar alterações necroinflamatórias. Em indivíduos com esteato-hepatite, o clássico é encontrar esteatose, infiltrado mono ou polimorfonuclear, balonização do hepatócito e fibrose (Figura 39.2). As limitações da biopsia são: ser um método invasivo; pode não ser representativa algumas vezes; a interpretação da histologia pode ser inadequada; o custo pode ser elevado e há risco de complicações.

Tratamento

Como a maioria dos pacientes é obesa, é recomendável a mudança de estilo de vida, com modificações na dieta e aumento da atividade física, perda de cerca de 10% do peso. Estas medidas em si já melhoram a resistência à insulina, os perfis glicêmico e lipídico. A dieta deve ser rica em frutas, vegetais, ácidos graxos poli e monoinsaturados e alimentos integrais. Evitar bebidas alcoólicas. Deve-se ainda evitar alimentos ricos em frutose, tais como mel, suco de laranja, maçã, uva e adoçantes com frutose. O uso de probiótico diminui os níveis de enzimas hepáticas e melhora a RI.

Quanto à atividade física, recomenda-se exercício de resistência 3 vezes/semana, durante 45 a 60 min. Três meses de treinamento de resistência melhora o teor de gordura hepática acompanhada por mudanças favoráveis na composição corporal e níveis de ferritina.

Ainda não se sabe se após perda de peso pode haver melhora da esteato-hepatite ou fibrose. A perda de peso não deve ser maior do que 1 quilo por semana, pois o rápido emagrecimento pode acentuar a esteatose e a fibrose. O recomendado é perder 10% do peso em indivíduos obesos em um período de 6 meses.

Em relação ao uso de medicações, o orlistate, que é inibidor da lipase gástrica e pancreática, além de auxiliar na perda de peso e melhorar o perfil lipídico, melhora também o grau de esteatohepatite e fibrose após 6 a 12 meses de tratamento. Em 2009, Harrison *et al.* utilizaram orlistate na dose de 360 mg/dia durante 9 meses em 50 indivíduos com diagnóstico de esteato-hepatite por biopsia hepática e observaram

maior melhora da sensibilidade à insulina, da esteatose hepática e das alterações histológicas naqueles que tiveram perda de peso $> 9\%$ quando comparados àqueles com perda de peso $< 5\%$.

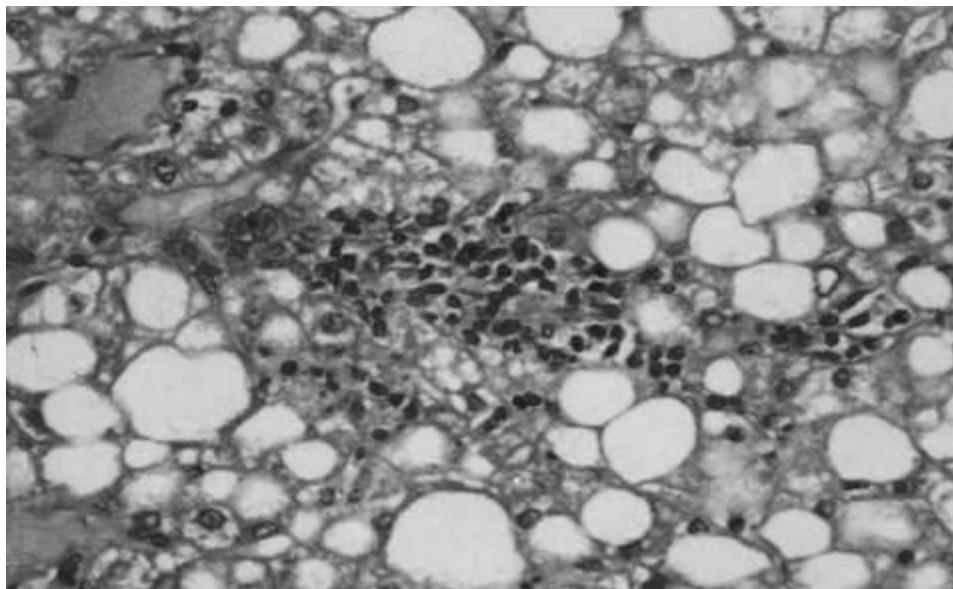


Figura 39.2 Aspecto histológico característico da doença hepática gordurosa não alcoólica com hialinização, infiltrado inflamatório e balonização.

A sibutramina, fármaco também aprovado no tratamento da obesidade no Brasil e em alguns países, foi utilizada em combinação com dieta de muito baixa caloria e observou-se melhora da infiltração gordurosa do fígado.

Correntemente existem substâncias em experiência para o tratamento da DHGNA e EHNA:

► **Antioxidantes.** Alguns estudos mostram eficácia da vitamina E, na dose de 800 U/dia, durante 96 meses, com melhora das esteatose e alterações necroinflamatórias, diminuindo o estresse oxidativo desta condição, sem melhorar a fibrose. Entretanto, o risco de câncer de próstata em homens e os distúrbios hemorrágicos devem ser considerados. Também pode ser associada a outro antioxidante, como a vitamina C na dose de 1 g/dia e/ou a outros fármacos como pioglitazona (15 a 30 mg), metformina, atorvastatina.

► **Metformina.** Aumenta a sensibilidade à insulina, ou seja, diminui a RI, melhora

níveis das aminotransferases, mas não há comprovação de melhora histológica. A sua indicação é apropriada especialmente em diabéticos, na dose até 2 g/dia.

- ▶ **Pioglitazona.** É utilizada no tratamento do DM2, diminui a RI e melhora os níveis de aminotransferases, além da esteatose e fibrose. O uso de pioglitazona em DM2 leva a aumento da adiponectina e à diminuição da gordura hepática e do número de adipócitos. Em 74 pacientes não diabéticos, com diagnóstico histológico de esteatose, a pioglitazona foi utilizada na dose de 30 mg durante 12 meses e foi observada melhora dos parâmetros histológicos, lesão hepática e fibrose. Outros autores não observaram melhora da fibrose.
- ▶ **Ácido ursodesoxicólico.** Tem efeito imunomodulador e citoprotetor. Efeitos colaterais mais comuns são vômito e cãibras, mas são raros. Uma metanálise recente, que incluiu 12 estudos em pacientes com EHNA, mostrou normalização dos testes hepáticos, diminuição da inflamação e melhora da esteatose, mas, em alguns estudos, houve uso de outras substâncias em associação.
- ▶ **Liraglutida e exanetida.** Há poucos estudos controlados. Um deles foi realizado com 21 diabéticos tratados com exanetida e pioglitazona durante 1 ano; AST e ALT foram reduzidos significativamente em ambos os tratamentos. No entanto, a redução da ALT foi significativamente maior após a pioglitazona e na terapia combinada a exenatida.
- ▶ **Carnitina.** Em 2010, Malaguarnera *et al.* sugeriram que a suplementação alimentar com carnitina 2 g/dia durante 6 meses melhora parâmetros da esteatose, do perfil lipídico, glicose, das enzimas hepáticas, HOMA, proteína C reativa (PCR) e TNF- α .
- ▶ **Pentoxifilina.** Esta substância tem efeito anti-inflamatório e antioxidante. Em um estudo no qual foi utilizada a pentoxifilina na dose de 1.200 mg/dia, durante 1 ano, houve melhora da esteatose e da inflamação lobular, mas a balonização dos hepatócitos não foi alterada e a fibrose não foi melhorada.
- ▶ **Antagonista de angiotensina.** Tem sido descrito que o uso de losartana melhora significativamente os níveis de aminotransferases e marcadores séricos de fibrose em

pacientes hipertensos com EHNA. Além disso, a losartana parece diminuir o número de células estreladas hepáticas, as quais desempenham um papel fundamental na progressão da fibrose hepática. A telmisartana tem um efeito agonista parcial no receptor de peroxissomos activado por proliferador gama (PPAR- γ) em adição ao efeito de bloqueio de angiotensina II, o que promove a oxidação dos ácidos graxos hepáticos, diminui a lipogénesis hepática e aumenta a sensibilidade à insulina hepática e periférica.

- ▶ **Atorvastatina, ezetimiba, vitamina D3, resveratrol, ômega 3.** Têm sido utilizados em alguns estudos.
- ▶ **N-acetilcisteína.** Usado como mucolítico, aumenta a glutationa e diminui o estresse oxidativo. Quando utilizado na dose de 1.000 mg/dia durante 3 meses, mostra diminuição das aminotransferases. Há poucos estudos científicos no emprego deste como tratamento para EHNA.
- ▶ **Sintuzumabe (GS-6624).** É uma substância em estudo, promissora para o tratamento da fibrose hepática avançada.
- ▶ **Cirurgia bariátrica no tratamento da DHGNA.** São vários os estudos que mostram melhora de parâmetros clínicos laboratoriais, metabólicos e histológicos dos pacientes com DHGNA pós-CB. Entre eles, um estudo realizado na Bahia mostrou em 40 obesos graves com *follow-up* médio de 21 meses, e após perda de peso média de 46 kg, melhora de todos os parâmetros metabólicos e das enzimas, assim como dos marcadores de gravidade, utilizando os escores HAIR, BAAT e FLI.

A avaliação de 381 pacientes pós-CB com controle histológico no 1º e 5º anos mostrou: melhora da esteatose e balonização; embora a fibrose tenha permanecido em 95%, a maioria apresentava grau 1 (F1); diminuição dos casos de esteato-hepatite de 27,4 para 14,2%. A melhora da DHGNA foi observada no 1º ano de *follow-up*, persistiu por 5 anos e houve correlação a RI. A piora da fibrose foi associada a maior IMC, maior gravidade da DHGNA na biopsia inicial e maiores índices de RI.

Em resumo, a CB pode contribuir para a melhora de pacientes com DHGNA obesos graves, entretanto, deve ser indicada obedecendo-se aos critérios estabelecidos. Medidas comportamentais e controle das condições associadas à obesidade devem ser

recomendadas a todos pacientes com DHGNA e devem ser mantidas após a CB. Em uma metanálise recente, em 2010, Chavez-Tapia *et al.* sugeriram estudos futuros mais bem controlados para melhores conclusões sobre os reais benefícios da CB na DHGNA.

Podemos concluir que a doença hepática gordurosa não alcoólica é uma das importantes causa de doença hepática crônica, levando a cirrose, insuficiência hepática e carcinoma. É importante a sua detecção precoce e a recomendação de medidas preventivas e terapêuticas, especialmente correção dos distúrbios metabólicos quando associados.

Bibliografia recomendada

- Angelico F, Del Ben M, Conti *et al.* Insulina resistance, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1578-82.
- Angulo P, Bjornsson ES *et al.* Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2013;145(4):782-9.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini *et al.* The NAFLD fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007; 45: 846-54.
- Araújo LMB, Lima DS, Daltro C. Associação da gama glutamil transferase com síndrome metabólica em mulheres obesas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(4):557-62.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sany AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012 Jun;107(6):811-26.
- Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD007340.
- Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, Liddle C, Smarasinghe I, George J. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology.* 2002 Aug; 36(2):403-9. Erratum in: *Hepatology* 2002 Oct; 36(4 Pt 1):1034. *Hepatology* 2002 Nov; 36(5):1307. PubMed

PMID: 12143049.

- Cotrim HP, Daltro C. Non-alcoholic fatty liver disease in South America and Hispanic people. In: Farrell GC, McCullough AJ, Day CP (eds.) *Non-alcoholic fatty liver disease: a practical guide*. 1st ed. John Wiley & Sons, 2013; p. 228-33.
- Cotrim HP, Andrade ZA, Paraná *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. *Liver* 1999; 19: 299-304.
- Cotrim HP, Daltro C. Liver: Does bariatric surgery reduce the severity of NAFLD? *Nas Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7:11-13.
- de Andrade AR, Cotrim HP, Alves E, Soares D, Rocha R, Almeida A, Almeida CG, de Freitas LA. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese individuals: the influence of bariatric surgery. *Ann Hepatol*. 2008; 7 (4): 364-8.
- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001; 121:91-100.
- El-Zayadi AR. Hepatic steatosis: a benign disease or a silent killer. *World J Gastroenterol*. 2008;14(26):4120-6.
- Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112.
- Furuya CK, de Oliveira CP, de Mello ES, Faintuch J, Raskovski A, Matsuda N, Vezozzo DC, Halpern A, Garrido AB, Alves VA, Carrilho FJ. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 510-14.
- Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology*. 2009; 49(1):80-6.
- Iacono A, Raso GM, Canani RB, Calignano A, Meli R. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *J Nutr Biochem*. 2011; 22: 699-711.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980; (55):434-8.
- Malaguarnera M, Gargante MP, Russo *et al.* Carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis-A randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroent*. 2010;105(6): 1338-45.
- Marra F, Lotersztajn S. Pathophysiology of NASH: perspectives for a targeted treatment. *Curr Pharm Des*. 2013;19(29):5250-69
- Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen *et al.* Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease.

- Gastroenterology. 2009; 137 (2): 532-40
- Mc Cullough AG. Pathophysiology of non alcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol. 2006; 40:S17-S29.
- Mendler MH, Bouillet P, Le Sidaner *Aet al.* Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference to iron overload. J Hepatol. 1998; 28:785-94.
- Parekh S, Anania FA. Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implications for nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2007; 132(6):2191-207.
- Pearlman M, Loomba R. State of the art: treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Cur Opin Gastroenterol. 2014;30(3):223-37.
- Sathyarayana P, Jogi M, Muthupillai R, Krishnamurthy R, Samson SL, Bajaj N. Effects of combined exenatide and pioglitazone therapy on hepatic fat content in type 2 diabetes. Obesity (Silver Spring). 2011; 19(12):2310-5.
- Schwenger K, Johane P Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014; 20(7): 1712-23.
- Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ. Nonalcoholic disease: fatty liver an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. World J Gastroenterol. 2008; 14 (16): 2474-86.
- Targher G, Bertolini L, Poli *Fet al.* Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. Diabetes. 2005; 54:(12) 3541-46.
- Thomas JA, Kaye PV, Lawson *Aet al.* Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2008; 135(4):1176-84.
- Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. Seminars Liver Dis. 2008; 28 (4):386-95.
- Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. Hepatology. 2009; 49(1): 306-17.
- Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. BMC Gastroenterol. 2013; 23;13:140. doi: 10.1186/1471-230X-13-140.
- Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, Vaisman N, Webb M, G Harari, Kis O, Fliss-Isakoff N, Izkhakov E, Halpern Z, Santo E, Oren R, Shibolet O. Comparison of fatty liver index with noninvasive methods for steatosis detection and quantification. World J Gastroenterology 2014, 20 (15): 4382-92.

Obesidade, Doenças Osteometabólicas, Gota e Osteoartrose

Tatiane Vilaça, Alexandra Passos Gaspar, Sergio Setsuo Maeda e Marise Lazaretti Castro

Fisiologia óssea

O osso é um tecido conectivo altamente especializado, composto por matriz orgânica (colágeno) mineralizada por cristais de hidroxiapatita, combinando elasticidade e rigidez. Suas principais funções são suporte, possibilitando a movimentação, proteção de órgãos nobres (como o crânio e a coluna) e reservatório de íons. Sua formação inicia-se na vida uterina e mantém crescimento contínuo até a puberdade, quando ocorre também o pico da mineralização. Durante toda a vida, o tecido ósseo mantém-se em atividade por meio de processo acoplado de reabsorção-formação, que caracteriza a remodelação óssea. Após a terceira década de vida, há predominância discreta da reabsorção sobre a formação, levando à perda progressiva. Nas mulheres, o ritmo de perda é acelerado intensamente nos primeiros anos do climatério, uma vez que hormônios sexuais são importantes para manutenção óssea.

Três tipos principais de células compõem o tecido ósseo: osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Originados de células mesenquimais da medula óssea, os osteoblastos são células jovens de intensa atividade metabólica, responsáveis pela síntese de matriz óssea. Posteriormente, convertem-se em osteócitos, sepultados na matriz, importantes para a manutenção e a sustentação; o tecido hematopoético, sob influência do fator estimulador de colônia de macrófagos e de RANKL (receptor ativador do fator nuclear k-B), estimula a diferenciação dos osteoclastos, células multinucleadas responsáveis pela reabsorção.

O cálcio é um cátion divalente essencial. Suas concentrações são mantidas pela interação de hormônios calciotrópicos, principalmente paratormônio (PTH) e vitamina D, que agem no intestino, nos rins e no esqueleto.

O PTH é um hormônio peptídico de 84 aminoácidos produzido pelas paratireoídes e secretado diante de queda da calcemia. Nos rins, induz o aumento da reabsorção tubular de cálcio e da excreção de fósforo, além de estimular a 1 α -hidroxilase. No esqueleto, promove o aumento da reabsorção óssea, além de ser o principal responsável por regulações agudas e rápidas do cálcio sérico.

A vitamina D é um hormônio esteroide cuja principal fonte é a produção cutânea pela ação de raios ultravioleta (UV) sobre 7-deidrocolesterol, originando o colecalciferol (vitamina D3), que sofre duas hidroxilações: a primeira no fígado, formando a 25-hidroxivitamina D (25OHD), a forma mais abundante e que reflete os estoques corporais, e a segunda no rim, por um processo enzimático rigorosamente controlado, estimulado pelo PTH e por concentrações baixas de fósforo. A 25(OH)₂vitamina D estimula a absorção de cálcio e fósforo no intestino, aumentando sua concentração plasmática e inibindo diretamente a liberação de PTH.

► Interações de tecidos ósseo e adiposo

Estudos recentes sugerem múltiplas ligações entre osso e gordura. Adipócitos e osteoblastos originam-se da mesma célula precursora da medula óssea, em resposta a estímulos autócrinos, parácrinos e endócrinos distintos. A cada dia surgem novas evidências de interações de adipocinas com substâncias produzidas pelo esqueleto.

A leptina é uma adipocina produzida pelos adipócitos em quantidades proporcionais à massa gordurosa. Suas ações na homeostase energética e na função reprodutiva são bastante conhecidas e seu papel no metabolismo ósseo está em investigação. Camundongos livres de sua ação (portadores de mutações na molécula da leptina – ob/ob ou em seu receptor – db/db) são obesos, hipogonádicos e, surpreendentemente, têm massa óssea aumentada, o que sugere influência direta da leptina sobre a osteogênese. Estudos de manipulações genéticas e farmacológicas mostraram sua participação ativa na homeostase óssea. A leptina atua por meio de neurônios localizados na região ventromedial do hipotálamo em duas vias distintas e antagônicas: estimula o sistema nervoso simpático (SNS), que atua com os receptores

β 2 nos osteoblastos, levando à produção de RANKL e à diferenciação de osteoclastos e também age via CART (*cocaine-and amphetamine related transcript*) (por mecanismos ainda desconhecidos), inibindo a diferenciação de osteoclastos. No entanto, sua ação final é antiosteogênica.

A evidência de que a leptina interfere no metabolismo ósseo motivou a procura por um *feedback* dos osteoblastos, modulando o metabolismo energético. Mais uma vez, manipulações genéticas em ratos evidenciaram a existência de uma substância produzida pelos osteoblastos e capaz de interferir no metabolismo energético. A osteocalcina é um componente da matriz óssea extracelular cuja forma não carboxilada é circulante (a carboxilação aumenta sua afinidade com a hidroxiapatita, levando à deposição no osso). Estudos em animais mostraram que a osteocalcina promove, na célula β , proliferação e aumento da secreção de insulina e, no adipócito, aumento da produção de adiponectina. Em seres humanos foi encontrada correlação inversa entre osteocalcina sérica e níveis de marcadores metabólicos, como glicemia de jejum (GJ), insulinemia, índice HOMA (*homeostatic model assessment*) e índice de massa corporal (IMC).

Dessa forma, observa-se uma interação de metabolismo ósseo e energético. Assim como o adipócito se estabeleceu como uma célula endócrina, o osteoblasto emerge com características semelhantes, participando de complexas interações que regulam a homeostase óssea e energética.

Obesidade e o metabolismo ósseo

Epidemiologicamente a obesidade associa-se a aumento da massa óssea e protege contra a osteoporose, a doença óssea mais frequente na atualidade. Essa associação é explicada por múltiplos mecanismos. O aumento da densidade mineral óssea (DMO) pode ser primeiramente atribuído à sobrecarga mecânica. No entanto, o efeito não se restringe aos ossos que suportam peso, o que sugere a participação de outros fatores. Outra explicação seria o aumento da secreção de hormônios com efeitos positivos sobre a massa óssea, como a insulina e algumas adipocinas. Finalmente, o tecido adiposo é o maior local de conversão de androgênios em estrogênios tanto em homens como em mulheres. A ação antirreabsortiva do estrogênio poderia contribuir para aumento da DMO e explicaria por que mulheres obesas têm, em relação às magras,

menor ritmo de perda óssea na pós-menopausa. Embora o efeito protetor seja incontestável, ainda há controvérsias sobre qual dos compartimentos seria o mais importante na determinação de DMO, massa gorda ou massa magra.

► Obesidade e vitamina D

A prevalência de hipovitaminose D e do hiperparatireoidismo secundário torna-se maior com o aumento do IMC. Obesos apresentam menores níveis de 25OHD quando comparados a controles com peso normal. Estudos que avaliaram a capacidade cutânea de síntese de vitamina D não encontraram alterações; entretanto, diante de estímulo à síntese cutânea (exposição controlada à radiação UV), obesos apresentam menor aumento do nível sérico. O IMC correlacionou-se inversamente à concentração de 25OHD após irradiação UV e ao pico de vitamina D após suplementação oral. Estudos com vitamina D marcada em animais e seres humanos mostraram depósito no tecido adiposo. Acredita-se que, quando há aumento de massa gorda no obeso, haja sequestro de vitamina D, mas os mecanismos que regulam o processo são desconhecidos. Apesar de incidência aumentada de insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário, não se verifica prejuízo na massa óssea. Ao contrário, como já comentado, a obesidade associa-se à proteção contra osteoporose.

► Osteoporose em obesidade secundária

O excesso de glicocorticoides (GC), de origem endógena ou exógena, favorece obesidade centrípeta e múltiplas alterações do perfil metabólico, além de interferir substancialmente no metabolismo ósseo. Os GC inibem a absorção intestinal de cálcio, opondo-se às ações da vitamina D, e diminuem a reabsorção tubular do íon nos rins. Na matriz óssea, promovem reabsorção ao estimular a diferenciação e ação de osteoclastos, pois aumentam a expressão de RANKL. Agem, ainda, prejudicando a manutenção e a formação óssea ao favorecerem a apoptose de osteoblastos e diminuírem sua replicação. Diante de ações tão desastrosas sobre a qualidade óssea, o comprometimento é bastante significativo, levando à osteoporose, que, às vezes, pode ser a primeira manifestação da síndrome de Cushing. O excesso de corticoide exógeno é a causa mais comum de osteoporose secundária, que deve ser tratada preferencialmente antes da ocorrência de fraturas.

Quando as fontes são endógenas, o tratamento da doença de base geralmente leva à recuperação óssea, algumas vezes parcial. Entretanto, quando os GC são usados como tratamento de outras doenças, as diretrizes recomendam utilizar a menor dose, durante o menor tempo possível e otimizar a ingestão de cálcio e vitamina D, para minimizar os efeitos deletérios. Em caso de uso por mais de três meses em doses superiores a 5 mg de prednisona ou equivalente, pode ser indicado o uso de bisfosfonatos.

► Efeitos do tratamento antiobesidade na saúde óssea

■ Tratamento clínico

As variadas estratégias para controle de peso têm reflexos distintos na massa óssea. A restrição calórica é um fator de risco para a rápida perda óssea. Por outro lado, a atividade física preserva a DMO. Como a recomendação clínica preferencial para perda de peso baseia-se na combinação de dieta e exercícios, parece haver equilíbrio.

Várias substâncias antiobesidade são utilizadas como auxiliares no tratamento. O orlistate, inibidor da lipase, diminui a absorção de gorduras e induz significativa perda de peso. A curto prazo, o tratamento não afetou o balanço mineral ósseo e o *turnover* em mulheres e homens obesos. A longo prazo, orlistate induziu pequeno aumento na reabsorção óssea, possivelmente associado à má absorção de vitamina D e cálcio, quadro que torna recomendável a suplementação de vitaminas lipossolúveis e minerais. No entanto, após um ano de tratamento com orlistate, não foi observada redução de massa ou densidade óssea além da atribuída à perda de peso.

A sibutramina é um inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina com efeitos sobre a saciedade. Até o momento, não há evidências de seu efeito sobre a homeostase óssea.

As glitazonas (TZD) são sensibilizadores da insulina usados no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e agem por meio do PPAR- γ , um fator de transcrição de receptores nucleares, proteínas que regulam a ativação ou repressão de transcrição de genes específicos. A ativação do PPAR- γ promove aumento da sensibilidade à insulina (SI) e melhora do controle glicêmico; entretanto, também afeta a homeostase óssea. Como já citado anteriormente, adipócitos e osteoblastos originam-se da mesma célula mesenquimal. A ativação do PPAR- γ direciona a diferenciação para a célula adiposa,

aumentando a adiposidade da medula óssea e diminuindo a osteoblastogênese, o que ocasiona diminuição da formação óssea. Estudos em ratos mostraram supressão da expressão de genes específicos dos osteoblastos, prejuízo na mineralização da matriz extracelular, diminuição da DMO e alteração da microarquitetura óssea. Em seres humanos verificou-se a diminuição da formação óssea e a aceleração da perda em indivíduos saudáveis e com RI, além do aumento do risco de fraturas apendiculares em mulheres com DM2.

Não há evidências de efeito significativo na fisiologia do tecido adiposo ou na regulação do peso corporal com o uso de substâncias que regulam a massa óssea.

■ *Tratamento cirúrgico*

Diante do aumento da prevalência de obesidade, observou-se também o aumento na realização de procedimentos cirúrgicos para tratamento. As cirurgias podem ser restritivas, como a banda gástrica, disabsortivas, como a derivação biliodigestiva ou a cirurgia de Scopinaro, ou combinadas, como a gastroplastia vertical (GV) com derivação gastrojejunal em Y-de-Roux (DGYR), a cirurgia de Fobi-Capela. A perda óssea é uma complicação conhecida em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (CB), que é mais frequente após procedimentos disabsortivos, embora também sejam observadas alterações em pacientes submetidos a procedimentos apenas restritivos. GV e banda gástrica ajustável (BGA) são os procedimentos restritivos mais frequentes. Dados na literatura são controversos, com alguns estudos demonstrando diminuição da DMO femoral um ano após procedimento enquanto outros não evidenciam alterações significativas.

Vários estudos mostram comprometimento ósseo após cirurgia de derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR). Embora até o momento não tenha sido detectado aumento da incidência de fraturas, a diminuição da DMO é bem documentada, inclusive com evidências de maior perda no primeiro ano após cirurgia. Um estudo recente mostrou diminuição da DMO somente no fêmur, em proporção à diminuição de peso, sem alterações no rádio distal ou na coluna lombar, remetendo a importância do estímulo mecânico na manutenção da massa óssea. Em várias publicações, os marcadores de *turnover* ósseo estão significativamente aumentados. Observa-se, ainda, diminuição dos níveis de 25OHD e hiperparatiroidismo secundário (com aumento dc

PTH), com casos de osteomalacia sintomáticos já descritos. Vários estudos relatam recomendações de dieta rica em cálcio e suplementação de cálcio e vitamina D com doses que variaram de 500 mg/dia de cálcio associadas a 200 UI de vitamina D até 1.000 mg cálcio e 400 UI de vitamina D.

As diretrizes da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos, da Sociedade de Obesidade e da Sociedade Americana para Cirurgia Bariátrica recomendam a avaliação de cálcio e 25OHD em períodos de 3 a 6 meses, no primeiro ano de pós-operatório, e, em seguida, anualmente. A dosagem de PTH é considerada opcional. A suplementação rotineira com citrato de cálcio (1.200 a 2.000 mg/dia) e vitamina D (400 a 800 UI/dia) está indicada. O tratamento com cálcio, ergocalciferol (vitamina D2) ou colecalciferol (vitamina D3) deve ser utilizado para evitar ou minimizar o hiperparatireoidismo secundário, sem induzir franca hipercalciúria. Em casos graves de má absorção de vitamina D, podem ser necessárias doses altas da vitamina (de 50.000 a 150.000 UI/dia; em casos refratários, pode-se associar calcitriol (25-di-hidroxivitamina D). Outra possibilidade seria o uso de vitamina D intramuscular. Recomenda-se ainda a realização de densitometria óssea (DO) basal e no acompanhamento (em até 2 anos) para constatação de presença ou desenvolvimento de osteoporose, de acordo com recomendações da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD). Na presença de osteoporose, o tratamento com bisfosfonatos só deve ser instituído após avaliação e tratamento de insuficiência de cálcio e vitamina D. O objetivo é obter níveis normais de PTH, cálcio e fósforo 25OHD entre 30 e 60 ng/ml e calciúria entre 70 e 250 mg/24 h. Em pacientes com absorção oral inadequada ou possibilidade de úlceras anastomóticas, deve-se preferir a administração intravenosa. As doses recomendadas estão na Tabela 40.1.

A derivação biliodigestiva (cirurgia de Scopinaro) é a intervenção que leva à maior perda de peso sustentada. Por outro lado, também está associada a maiores índices de desnutrição, deficiências de micronutrientes e necessidade de reversão. As diretrizes recomendam avaliação laboratorial, composta por avaliação de cálcio e 25OHD trimestral no primeiro ano após cirurgia e, em seguida, em períodos de 3 a 6 meses. O PTH, a calciúria e os marcadores de reabsorção óssea devem ser monitorados em períodos de 6 a 12 meses. Não há dados sobre prevalência de fraturas nessa população; no entanto, a diminuição da DMO e o aumento do turnover ósseo já estão bem estabelecidos. Assim como nos pacientes submetidos à cirurgia de Capela, verifica-se

diminuição da 25OHD e hiperparatireoidismo secundário, muitas vezes em quadros mais intensos. As recomendações para reposição e tratamento são as mesmas já citadas para DGYR. Mesmo pacientes que não desenvolveram hiperparatireoidismo secundário apresentaram diminuição de DMO e aumento de marcadores de formação e reabsorção ósseas. Nesses casos, sugere-se que a perda óssea seja uma adaptação normal à diminuição do estímulo mecânico sobre os ossos, após perda de peso, hipótese que ainda necessita de confirmação.

A obesidade associa-se a baixos níveis de vitamina D. Diferentemente de várias comorbidades que melhoram após perda de peso, a deficiência de vitamina D não se extingue e frequentemente é exacerbada após tratamento cirúrgico. O cálcio é absorvido principalmente por mecanismo ativo dependente de vitamina D, no duodeno e na porção proximal do jejuno (regiões excluídas do trânsito em cirurgias disabsortivas). Jejuno distal e íleo são menos eficientes na absorção, levando à necessidade de aumento da ingestão, conforme orientações já citadas.

Osteoartrose

A osteoartrose (OA) acomete cada vez mais indivíduos devido ao aumento da expectativa de vida da população em geral, já que guarda relação com o processo de envelhecimento e a degeneração articular. A OA é a doença articular mais frequente e motivo de procura constante de médicos reumatologistas, fisiatras e ortopedistas. Na OA acontece uma perda de cartilagem, e o organismo gera uma proliferação óssea para minimizar a lesão. Entretanto, esse mecanismo apenas intensifica a dor e, muitas vezes, a instabilidade articular. Portanto, trata-se de uma doença da articulação como um todo e não apenas da cartilagem. O American College of Rheumatology define a OA como um grupo de condições que gera sinais e sintomas articulares associados a defeitos da integridade da cartilagem articular e mudanças no osso subcondral.

Tabela 40.1 Doses recomendadas de bisfosfonatos após cirurgia bariátrica.

Bisfosfonato	Dose recomendada
Orais	
Alendronato	70 mg/semana

Risedronato	35 mg/semana
Ibandronato	150 mg/mês
Intravenosos	
Ácido zoledrônico	5 mg/ano
Ibandronato	3 mg/trimestre

Fatores mecânicos, genéticos, hormonais e metabólicos estão envolvidos na degeneração articular. A dor provocada pela OA é causa importante de morbidade na população e constitui alto custo para a saúde, devido ao número elevado de faltas ao trabalho, uso excessivo de medicações e procedimentos cirúrgicos. A obesidade é, sem dúvida, um dos principais fatores de risco modificáveis para os sintomas de dor e para a progressão da OA de joelhos. A redução do IMC nesses pacientes diminui a dor e melhora a função física. Entretanto, não está claro se o peso em si ou se os aspectos específicos da composição corporal são os responsáveis pela progressão e pelos sintomas da OA de joelho. Definir esses fatores poderá auxiliar no entendimento da fisiopatologia da doença.

Uma das maiores evidências dessa relação é proveniente do estudo da coorte de Framingham, em que se observou, entre os 1.420 indivíduos avaliados, um risco aumentado para apresentar OA de joelhos nos pacientes. No seguimento de 7 a 10 anos o estudo observou maior incidência radiológica de OA de joelhos nos pacientes com maior IMC. Por outro lado, uma redução de 10% do peso corporal envolveu melhora na função global dos pacientes, com diminuição da dor e rigidez articular medida por meio do questionário Western Ontario and McMaster University (WOMAC) de 28% na pessoas com OA.

► Epidemiologia

A OA acomete 20% da população mundial, é mais comum em mulheres, na raça negra, nos joelhos e após 50 anos de idade. Os trabalhos analisados para definição das diretrizes propostas pela American Academy of Orthopedic Surgeon (AAOS) mostraram prevalência de sintomas que variou nas diferentes faixas etárias (5% em adultos entre 26 e 45 anos, 17% entre 45 e 60 anos e 12% acima dos 60 anos).

► Fatores de risco para osteoartrose

Entre os fatores de risco para a perda funcional dos pacientes com OA de quadril e joelhos, que são as mais associadas à obesidade, estão:

- Dor
- Rrigidez
- Baixa força muscular
- Frouxidão ligamentar da articulação de joelho
- Diminuição da propriocepção
- Redução do equilíbrio em ortostatismo
- Amplitude articular diminuída
- Alteração cognitiva e visual
- Obesidade
- Fatores psicológicos, como a ansiedade e depressão.

► Fisiopatologia da osteoartrose

■ Fatores biomecânicos

É possível que o momento de adução aumente a sobrecarga em compartimento medial do joelho durante a marcha e a corrida. A articulação patelofemoral, por sua vez, tem maior sobrecarga com a flexão do joelho. Estima-se que uma flexão de 60° aumente a sobrecarga retropatelar em 3,3 vezes o peso corporal. O mau alinhamento da articulação (joelho em varo) certamente possui seu papel na fisiopatologia da OA do joelho.

Alguns trabalhos descrevem a importância de mecanoceptores da superfície dos condrócitos que, uma vez ativados, podem aumentar a expressão de citocinas e de fatores de crescimento, levando à produção de prostaglandinas e óxido nítrico (ON), o que desencadeia a cascata inflamatória. A obesidade que proporciona sobrecarga das articulações pode ser um importante fator de detimento desses mecanoceptores.

■ Fatores sistêmicos

O tecido adiposo está relacionado com a liberação de substâncias como as adipocinas: leptina, adiponectina e resistina. Em pacientes com OA foram encontradas na cartilagem e em osteócitos concentrações elevadas de leptina, o que sugere que a desregulação esteja de alguma forma relacionada com a fisiopatologia da OA. A leptina gera um grau maior de destruição da cartilagem. Um estudo envolvendo ratos evidenciou que injeção intra-articular de leptina induz à síntese de fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF1) e de fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), justificando a destruição da cartilagem.

► Sinais e sintomas

Entre os principais sinais e sintomas da OA estão dor, rigidez articular, alterações funcionais, que geram menor mobilidade e consequente perda de força muscular, e alterações proprioceptivas. Indivíduos com OA também apresentam diminuição do controle neuromuscular, que gera marcha com baixa velocidade, habilidade funcional diminuída e maior chance de quedas.

A dor varia de acordo com o estágio da doença, não possui relação clinicoradiológica e está associada ao movimento da articulação, piorando com movimentos que aumentam a sobrecarga local. A dor que, inicialmente, surge em decorrência da inflamação articular e da distensão capsular, com a evolução da doença associa-se à dor gerada por espasmos musculares periarticulares, elevação do periôsteo pelos osteófitos, aumento da pressão vascular no osso subcondral e compressão nervosa de estruturas periarticulares.

► Diagnóstico

O diagnóstico é clinicoradiológico. A radiografia ainda é o exame complementar mais utilizado, por ser barato, de fácil acesso e por dar informações como diminuição do espaço articular, esclerose óssea subcondral e presença de osteófitos. A ressonância magnética nuclear e a tomografia computadorizada (TC) ficam reservadas para casos de dor mais aguda, para afastar lesão de menisco degenerativa associada ou para auxiliar no diagnóstico diferencial. Os locais mais afetados pela OA são mãos, coluna vertebral, joelhos e quadris e, nos pacientes obesos, os dois últimos em particular.

► Tratamento

O tratamento está mais direcionado para os sintomas da doença em especial e da dor, que é o principal fator de limitação funcional. Devemos afastar os fatores relacionados, como excesso de peso, sobrecarga mecânica, instabilidade articular e fraqueza muscular.

A orientação de dieta e exercícios (evitando-se excessiva flexão de joelhos) para perda de peso, a melhora da força muscular e maior estabilidade muscular são ótimos aliados no controle da dor. Nas diretrizes propostas pela American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), a eliminação de pelo menos 5% do peso total para os que estão com sobre peso possui nível de evidência 1 e grau de recomendação A.

Também são boas medidas o uso de auxiliares de marcha, como bengalas, e de calçados adequados, como aqueles com solado à base de amortecedores para absorção de impacto, além da restrição de salto alto. A bengala para apoio no membro superior contralateral ao membro inferior afetado pode minimizar a carga sobre ele. As palmilhas com reforço em determinadas regiões podem auxiliar no alinhamento e diminuir a sobrecarga em alguns compartimentos, especialmente sobre a região medial do joelho.

Técnicas de *tapping* (colocação de tiras de esparadrapo em direções específicas para reforço articular) para alinhamento patelar podem, muitas vezes, aliviar a dor e melhorar a estabilidade articular (nível de evidência 2 e grau de recomendação B). Meios físicos, como o gelo local, são bons analgésicos, assim como o uso da acupuntura e da eletroterapia (TENS – estimulação elétrica transcutânea), pois aumentam o limiar de dor. O calor pode ser utilizado principalmente quando observamos componente muscular periarticular associado.

O uso de joelheiras e órteses (*brace*) para OA de joelhos é contestável por falta de evidências científicas suficientes. Parece ter alguma eficácia seu uso por curto período para melhorar o alinhamento, evitando a sobrecarga sobre o compartimento medial do joelho.

■ Tratamento medicamentoso

Uso de analgésicos, como o paracetamol, e, em casos em que a dor seja mais limitante,

derivados da morfina, como a codeína, podem ser de grande auxílio. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) também podem ser bons aliados, porém devem ser utilizados com parcimônia por causa do risco de prejuízo gástrico e renal.

O uso de condroprotetores como sulfato de glucosamina e condroitina ainda é controverso; as diretrizes da AAOS contraindicam o uso em OA de joelhos por falta de evidência científica. Entretanto, a metanálise realizada por McAlindonet *al.* mostrou nível de evidência A para os condroprotetores. Na prática, o que observamos é que, por falta de trabalhos que comprovem a não eficácia e por não haver tantas alternativas de tratamento com boa resposta, muitos médicos acabam utilizando esses medicamentos.

O uso de ácido hialurônico intra-articular, apesar de possuir nível de evidência de 1 a 2 pela AAOS, tem recomendação inconclusiva para OA de joelho de grau leve e moderada.

■ *Tratamento cirúrgico*

A AAOS não recomenda artroscopia para desbridamento ou lavagem de articulação de joelho. A osteotomia tibial também não é recomendada, segundo a AAOS, por ter nível de evidência V e grau de recomendação inconclusivo.

A OA é uma doença articular de alta prevalência, que gera elevado grau de incapacidade e está fortemente relacionada com a obesidade e sobrecarga mecânica. Entretanto, alternativas para seu tratamento são ainda escassas e insatisfatórias.

Gota

A gota é uma artrite inflamatória que provoca dor articular de grande intensidade, que tem como um dos maiores fatores de risco a hiperuricemia (ácido úrico plasmático acima de 7,0 mg/dia), o que leva a formação e deposição de cristais de urato monossódico em vários tecidos do organismo. Somados à presença da hiperuricemia, de condições específicas de pH, da temperatura e da solubilidade do urato, determinam a precipitação dos cristais. Por isso, a hiperuricemia nem sempre causa a gota, mas a gota sempre é causada pela hiperuricemia.

Um dos primeiros estudos a avaliar a epidemiologia de gota ocorreu em 1967, a

partir dos dados obtidos na coorte de Framingham, que demonstrou uma prevalência de gota de 1,5% na população avaliada (2,8% em homens e 0,4% em mulheres), a qual é confirmada por outros estudos, que também demonstraram aumento de sua incidência com o aumento da idade. A obesidade está entre os fatores relacionados com esse aumento, além do uso de diuréticos, insuficiência renal terminal, hipertensão arterial (HA) e síndrome metabólica (SM).

► Obesidade e artrite gotosa

A artrite gotosa é a artrite inflamatória mais comum em homens. Há alta correlação entre os níveis plasmáticos de ácido úrico e sua ocorrência, e também alta correlação entre IMC e hiperuricemia.

► Síndrome metabólica

A SM define-se como associação de obesidade, hipertrigliceridemia, reduzidas concentrações de HDL-colesterol, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemias ou diabetes *mellitus* (DM). A prevalência na população geral brasileira é de 33%, o que constitui um problema de saúde pública, pois aumenta de forma considerável o risco para doença cardíaca e insuficiência renal crônica (IRC).

As concentrações séricas aumentadas de ácido úrico têm alta correlação a resistência à insulina (RI), obesidade e hipertrigliceridemia, todas relacionadas com a SM. Em geral, a hiperuricemia é assintomática e apenas uma pequena parcela de pacientes apresentará manifestações clínicas como nefrolítase ou gota. Ela é considerada um marcador da SM que, muitas vezes, pode preceder o aparecimento de HAS, DM e IRC.

► Fisiopatologia da gota e quadro clínico

A gota pode ser primária, resultante de um defeito enzimático (geralmente associado a quadro de manifestação precoce da gota e retardo mental, como na síndrome de Lesch-Nyhan) ou sem causa aparente (idiopática), ou, ainda, secundária à superprodução de purinas (como em neoplasias hematológicas) ou a condições associadas à diminuição da excreção de urato, como insuficiência renal e desidratação (Tabela 40.2).

Tabela 40.2 Principais causas de gota.

Primária

Idiopática

Genética

Síndrome de Lesch-Nyhan (deficiência da HGPRTase)
Súperprodução de PRPP (atividade aumentada da PRPP sintase)

Doença de von Gierke (deficiência da glicose-6 fosfatase)

Secundária

Superprodução de purinas

Doenças hematológicas

Medicações: tratamento com antimetabólitos e radioterapia

Excreção diminuída de urato

Insuficiência renal

Desidratação

Obesidade

Etanol

Medicações: diuréticos, etambutol, pirazinamida, levodopa

HGPRTase: hipoxantina-guanina-fosforribosil transferase; PRPP: fosforribosil pirofosfato.

Há intensa reação inflamatória, que se inicia com opsonização de cristais pela IgG, seguida de fagocitose pelos neutrófilos e eventual liberação de enzimas proteolíticas e mediadores inflamatórios. Receptores TLR-2 e 4 (*Toll-like receptors*), associados a adaptador de proteína MyD33, reconhecem os cristais de urato, promovendo fagocitose e produção de interleucina 1 (IL-1). A IL-1, juntamente com outros fatores pró-inflamatórios, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-8, estimulam a migração de neutrófilos locais. Algumas proteases, como a caspase, iniciarão sua atividade local, que é regulada pelo inflamassomo (complexo multiproteico constituído por caspase 1 e outras proteínas como Pycard e NALP, e algumas vezes caspase 5 e caspase 11), que age como um sensor intracelular da resposta inflamatória.

Clinicamente, a deposição dos cristais em membrana sinovial, cartilagem articular

e estruturas periarticulares leva a quadro de dor que se manifesta por artrite aguda, a qual ocorre com maior frequência na articulação metatarsofalangeana do hálux (podagra). Pode ocorrer a formação de nódulos – tofo gotsoso – como consequência da deposição de cristais de urato sobre uma matriz proteica, posteriormente associada à fibrose, em região periarticular, na hélice e na anti-hélice (no pavilhão auditivo) e sobre o tendão de Aquiles. Esse depósito pode ocorrer ainda em tecido subcutâneo e no rim, levando à nefropatia gotsosa ou à formação de cálculos de ácido úrico.

► Diagnóstico de gota

O relato de ingestão excessiva de álcool ou de alimentos como carne vermelha, associados ao quadro de podagra, sugere fortemente o diagnóstico clínico. A concentração sérica de ácido úrico durante a crise aguda pode ser normal e, por isso, recomenda-se realizar a dosagem após o período de 2 a 3 semanas.

Em quadros atípicos ou com ácido úrico sérico normal, pode-se optar por realizar punção articular diagnóstica (diagnóstico diferencial com artrite séptica).

A hiperuricemia pode, algumas vezes, estar associada a manifestações paraneoplásicas, por isso é importante a investigação em busca de neoplasias. Exames como velocidade de hemossedimentação (VHS), desidrogenase lática (DHL) e eletroforese de proteínas, mesmo sendo inespecíficos, podem auxiliar a avaliação da função renal, inclusive com *clearance* de creatinina e ultrassonografia de vias urinárias (cálculo de urato). Avaliação para dislipidemia e DM também é recomendada devido à alta prevalência de SM nesses pacientes.

► Tratamento da gota

O tratamento deve envolver mudança de hábitos de vida, com dieta, exercícios físicos e restrição de bebidas alcoólicas. Devem ser evitados alimentos ricos em purinas, como frutos do mar (mariscos) e refrigerantes (que reduzem a excreção de ácido úrico). Uma restrição rigorosa de alimentos que contenham purinas raramente é indicada, exceto em casos de insuficiência renal. A perda de peso é indicada de maneira gradual, para evitar uma crise aguda. É aconselhável grande ingestão de água para auxiliar a excreção de ácido úrico.

O tratamento da gota pode ser dividido em agudo e crônico. Na crise aguda, a dor articular deve ser tratada inicialmente com repouso, gelo local e administração de AINEs como diclofenaco (250 mg/dia), ibuprofeno (2.400 mg/dia) ou indometacina (150 mg/dia ou mais). A proteção gástrica com inibidores da bomba de próton é importante no uso de AINEs. Os pacientes com função renal alterada devem ser tratados com 0,5 mg de colchicina a cada 2 h até a dor melhorar. Doses altas de colchicina, entretanto, levam a efeitos colaterais como náuseas e vômitos. Por isso, a administração de 0,5 mg 3 vezes/dia é a melhor posologia. Os GC (de 20 a 40 mg/dia de prednisolona) também são uma boa opção.

O paciente deve ser reavaliado entre 2 e 4 semanas, e, havendo crises recorrentes, deve-se associar o allopurinol, um inibidor da xantina oxidase que faz a conversão de hipoxantina e xantina em ácido úrico, resultando em xantinúria e aumento do *feedback* de inibição da síntese *de novo* dos nucleotídos. O allopurinol deve ser introduzido com 100 mg, e a dose deve ser aumentada gradualmente de 50 a 100 mg/semana, conforme o valor do ácido úrico sérico, até o máximo de 800 mg. O allopurinol pode ter efeitos colaterais como eczema e aumento de enzimas hepáticas e deve ser utilizado com precaução em pacientes com função renal alterada.

A probenecida (agente uricosúrico) pode ser utilizada em conjunto com allopurinol, caso não apresente a eficácia esperada. A intervenção precoce é importante para evitar destruição articular e lesões irreversíveis. Terapias mais recentes como febuxstat, que inibe seletivamente a xantina oxidase (XO), são alternativa interessante para pacientes com alergia ao allopurinol. A dose utilizada é de 80 ou 120 mg/dia. Os efeitos colaterais são semelhantes ao do allopurinol.

Bibliografia recomendada

- Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005; 13(1):20-7.
- Compher CW, Badellino KO, Boullata JI. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. *Obes Surg*. 2008; 18:220-4.
- Confavreux CB, Levine RL, Karsenty G. A paradigm of interative physiology, the crosstalk between bone and energy metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2009; 310:21-9.
- Da-Hon Lin, Chien-Ho Janice Lin. On weight-bearing interventions, proprioception

- training *versus* strength training, for patients with knee osteoarthritis: A randomized Clinical Trial. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2009; 39(6):445-50.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A *et al.* Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005; 111:1448.
- Elefteriou F, Ahn JD, Karsenty *Get al.* Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature.* 2005; 434:514-20.
- Elefteriou F, Takeda S, Ebihara K *et al.* Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(9):3258-63.
- Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1988; 109:18-24.
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT *et al.* Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:728-33.
- Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Catalán *Vet al.* The bone-adipose axis in obesity and weight loss. *Obes Surg.* 2008; 18:1134-43.
- Guilak F, Cohen DM, Estes BT, Gimble JM, Liedtke W, Chen CS. Control of stem cell fate by physical interactions with the extracellular matrix. *Cell Stem Cell.* 2009; 5(1):17-26.
- Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. *Am J Med.* 1967; 42:27-37.
- Hungerford DS, Barry M. Biomechanics of the patellofemoral joint. *Clin Orthop Rel Res.* 1979; 144:9-15.
- Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases: review leptin regulation on bone mass. *Cell Metab.* 2006; 4:341-8.
- Lazaretti-Castro M, Brandão CMA, Vieira JGH. Princípios da fisiologia óssea e da homeostase mineral. In: Saad M, Maciel RM, Mendonça BB (editores) *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu; 2007:457-76.
- Lee NK, Sowa H, Hinoi E *et al.* Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007;130:456-69.
- Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub R, Dinesh K, Jasvinder A, Sarkin A, Kavanaugh A. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology.* 2009; 48:582-6.
- Lenders CM, Feldman HA, Scheven EV *et al.* Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90:459-67.
- Magliano M. Obesity and arthritis Menopause International. 2008; 14:149-54.
- Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP *et al.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab.* 2006; 17(4):144-9.

- McAlindon T *et al.* Glucosamine and chondroitin for treatemnt of osteoartitis: a systematic quality assesment and metaanalysis. JAMA. 2000; 283:1469-76.
- Pittas AG, Harris SS, Eliades Met *et al.* Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(3):827-32.
- Pottie P, Presle N, Terlain B *et al.* Obesity and osteoarthristis: more complex than predicted. Ann Rheum Dis. 2006; 65:1403-05.
- Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy Det *et al.* Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. Endocrinology. 2004; 145:401-6.
- Schwartz AV *et al.* Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:3349-54.
- Sharma L, Lou C, Cahue S, Dunlop DD. The mechanism of the effect of obesity in kne osteoarthritis: the mediating role of malalignment. Arthritis Rheum. 2000; 43:568-75.
- Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Rheum. 2004; 51:321-5.
- Simpson KA, Martin NM, Bloom SR. Hypothalamic regulation of food intake an clinical therapeutic applications. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53(2):120-8.
- Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H *et al.* Selectivity of febuxostate, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. Life Sciences. 2005; 76:1835-947.
- Wortsman J, Matsuo LY, Chen TC *et al.* Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr. 2000; 72:690-3.
- Wucher H, Ciangura C, Poitou C *et al.* Effects of weight loss on bone status after bariatric surgery: association between adipokines and bone markers. Obes Surg. 2008; 8:58-65.

Obesidade e Doença Renal Crônica

Bianca Emsenhuber e João Egidio Romão Junior

Introdução

O desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) está associado a um grande número de fatores de risco específicos, e a obesidade é descrita como um deles. Tal associação foi inicialmente notada em indivíduos hipertensos e diabéticos, hoje as duas maiores causas de DRC, especialmente naqueles com suscetibilidade genética e/ou número reduzido de néfrons. Em 1974 foi relatada pela primeira vez a associação entre obesidade e proteinúria nefrótica (acima de 3 g/dia), achado posteriormente confirmado em pessoas com obesidade mórbida, o que estabelece o conceito de risco entre excesso de peso e aparecimento de proteinúria, disfunção renal e aceleração na progressão da DRC.

Neste capítulo procuramos discutir a associação entre DRC e obesidade, dados epidemiológicos dessa associação, a relação com hipertensão arterial (HA) e diabetes *mellitus* (DM) e relação da obesidade com dislipidemia e câncer renal. Descrevemos também potenciais mecanismos da obesidade no desenvolvimento e progressão da DRC.

Doença renal e obesidade

A DRC consiste em lesão renal com perda progressiva e irreversível da função dos rins. Em sua fase mais avançada, chamada de insuficiência renal crônica (IRC) ou impropriamente, de terminal, os rins tornam-se incapazes de manter a normalidade do meio interno do paciente, cuja sobrevida passa a depender de uma das modalidades de

tratamento renal substituto (TRS): a diálise e o transplante renal.

Atualmente a doença renal crônica constitui um importante problema médico e de saúde pública. Considerando dados epidemiológicos brasileiros, projeta-se a população brasileira com DRC a cerca de 2 milhões de pessoas com níveis sanguíneos de creatinina elevados e outros 8 milhões de pessoas com algum grau de lesão renal. A cada ano, cerca de 30 mil pacientes brasileiros desenvolvem IRC e iniciam programa de TRS. A incidência de pacientes com IRC iniciando programa de TRS no Brasil é de cerca de 100 pacientes novos por milhão de habitantes (pmp) a cada ano e corresponde, estima-se, à metade do número de brasileiros que realmente apresentam IRC.

No Brasil existem mais de 90 mil pacientes em tratamento dialítico, com a prevalência de pacientes com IRC mantidos em programa de TRS de 502 pacientes por milhão de pessoas (pmp), número inferior aos do Japão (1.700 pmp), dos EUA (1.200 pmp), de países europeus (900 pmp) e mesmo em diversos países latino-americanos (600 pmp). No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise dobra a cada 10 anos. Em 1994, havia 24 mil pacientes mantidos em programa dialítico, alcançamos valores superiores a 62.500 em 2004 (Figura 41.1) e chegamos aos 94 mil em 2008. O custo desse programa de TRS (diálise, transplante renal acessos e medicamentos de alto custo) é extremamente elevado, atinge valores anuais superiores a 1,5 bilhão de reais e mais de 90% do tratamento é realizado sob as expensas do Sistema Único de Saúde (SUS).

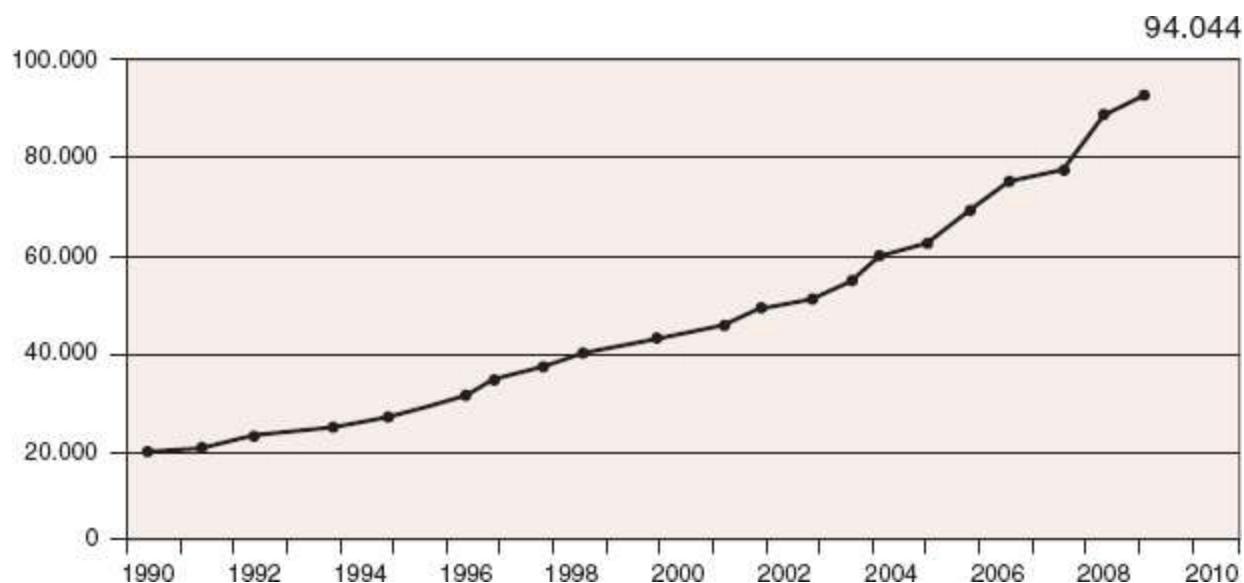


Figura 41.1 Evolução do número de pacientes mantidos em tratamento dialítico no

Brasil, no período de 1974 a 2008.

Há relatos de uma série de fatores de risco para o desenvolvimento da DRC (Tabela 41.1), os dois mais importantes são a HA e o DM. Em comum nesses dois fatores de risco maiores para DRC relata-se com muita ênfase a obesidade. Além disso, têm sido recentemente descritas anormalidades funcionais no rim relacionadas com a obesidade, como fluxo sanguíneo elevado, hiperfiltração glomerular, e microalbuminúria, bem como uma caracterizada “glomerulopatia relacionada com a obesidade”.

Epidemiologia da doença renal crônica em obesos

Dentre os quase 100 milhões de brasileiros com idade maior ou igual a 20 anos, o percentual de pessoas com sobrepeso é de cerca de 40%, das quais mais de 10 milhões foram consideradas obesas. A obesidade tem atingido proporções epidêmicas nos EUA e continua a crescer em todo o mundo. Nos últimos 20 anos a prevalência de obesidade entre os adultos com idades de 20 a 74 anos dobrou de 15 para 30%. Mais preocupante ainda é o fato de essa tendência ter sido observada também na população infantil. Paralelamente à obesidade, o número de pacientes com DRC também tem aumentado. Recentemente, o impacto potencial da obesidade para o desenvolvimento de DRC foi enfatizado em inúmeras publicações, revisões e editoriais, havendo constância de achados mostrando relação entre o índice de massa corporal (IMC) e o risco para desenvolvimento da DRC (Figura 41.2).

Dado que a obesidade é o maior fator de risco para DM e HA, que juntos somam 70% de todos os casos de DRC, a maior parte da crescente prevalência de DRC nos EUA nos 20 últimos anos pode ser atribuída ao rápido e paralelo aumento de obesidade e DM no mesmo período.

Do ponto de vista clínico, a obesidade se associa a diversas complicações osteomioarticulares, neoplásicas, metabólicas e hipertensivas, dentre as quais se destacam o DM e a HA. Embora a primeira descrição da glomerulopatia associada à obesidade mórbida tenha sido publicada em 1974, apenas recentemente esse assunto voltou a ser discutido, possivelmente pela epidemia de obesidade que assola países do primeiro mundo.

Um grande estudo analisou o IMC e a prevalência de obesidade nos pacientes adultos que iniciaram programa de hemodiálise entre 1995 e 2002 nos EUA, testando a hipótese de que a prevalência de pacientes com obesidade está crescendo nessa população. Os resultados mostraram uma idade média de início de diálise de 61 a 63 anos; a porcentagem de diabéticos aumentou de 44% para 51%; o IMC médio aumentou de 25,7 kg/m² nos pacientes que iniciaram diálise em 1995 para 27,5 kg/m² entre os pacientes em 2002. O percentual de obesos aumentou significativamente, tanto entre os homens quanto entre as mulheres (Figura 41.3). Enquanto isso, na população geral dos EUA, o IMC aumentou de 25,7 kg/m² para 26,7 kg/m². Esse aumento do IMC na população com DRC foi significativamente mais elevado ($8\% \times 4\%$) do que na população geral.

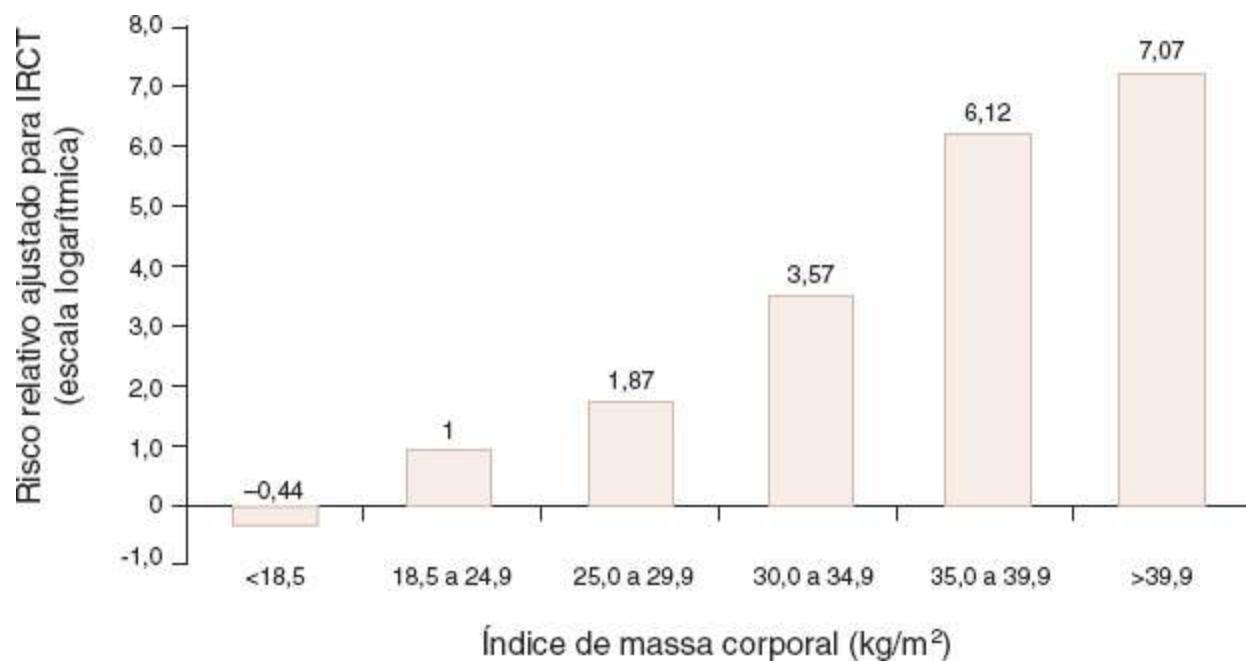


Figura 41.2 Risco relativo ajustado para insuficiência renal crônica terminal (IRCT) pelo índice de massa corporal (IMC).

Tabela 41.1 Fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de doença renal crônica (DRC).

Elevado	Médio
Hipertensão arterial	Enfermidades sistêmicas (lúpus, vasculites)
Diabetes mellitus	Infecções urinárias de repetição

Se em 2002 cerca de 13% dos pacientes que iniciavam diálise eram classificados como obesos estágio 2 ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$), em 2007 essa porcentagem aumentou para 18%.

Com relação à população com doença renal crônica, a desnutrição sempre foi o foco dos estudos, principalmente nos pacientes hemodialisados, pois a desnutrição é uma das causas de morbimortalidade nesses pacientes. No entanto, estudos sobre obesidade e doença renal crônica estão começando a ser desenvolvidos, pois há evidências clínicas de que a transição nutricional também esteja ocorrendo nesses pacientes. Nota-se a alta frequência de síndrome metabólica (SM) entre os pacientes nefropatas, mesmo naqueles com doença renal incipiente, traduzida pela presença apenas de microalbuminúria (Figura 41.4).

Outra característica descrita em relação à obesidade é o achado paradoxal referente ao IMC dos pacientes entre a população em diálise. Em contraste com a população geral, a obesidade está associada a melhor prognóstico e baixo índice de hospitalização nos pacientes dialíticos. Evidenciou-se um risco de mortalidade aproximadamente 20% mais baixo em pacientes com IMC maior que 37 kg/m^2 que iniciavam diálise se comparados a pacientes com IMC entre 22 e $24,9 \text{ kg/m}^2$. Isso foi denominado “fator de risco paroxo” ou “epidemiologia reversa” para doença cardiovascular (DCV) nos pacientes urêmicos. Degoulet *et al.*, em 1982, foram os primeiros a relatar essa relação paradoxal, ao avaliarem 1.453 pacientes hemodialisados durante cinco anos e observarem que a mortalidade era maior nos pacientes com menores índices de massa corporal. Em 1998, Leavey *et al.* estudaram 3.607 pacientes durante cinco anos e também observaram que baixos valores de IMC aumentavam o risco de mortalidade desses doentes.

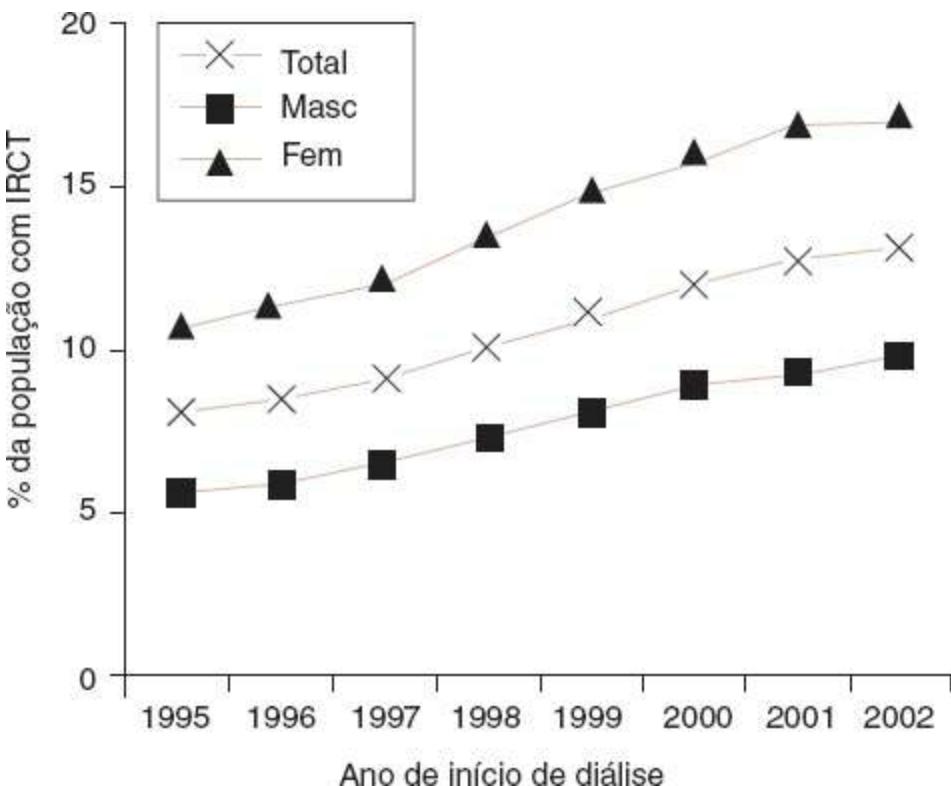


Figura 41.3 Prevalência de obesidade entre pacientes com insuficiência renal crônica terminal (IRCT) iniciando programa de diálise nos EUA.

Porém, enquanto alguns estudos mostram os benefícios do tecido adiposo no paciente renal crônico, no qual a obesidade pode paradoxalmente aumentar a sobrevida, outros estudos evidenciam que esse tecido pode ser uma fonte de adipocinas que levariam a um processo inflamatório subclínico, o que seria prejudicial a esses pacientes. Beddhu *et al.*, em 2003, estudaram dois grupos de pacientes em hemodiálise. O grupo 1 era formado por pacientes eutróficos ($18,5 < \text{IMC} < 24,9 \text{ kg/m}^2$) e o grupo 2, por pacientes com sobrepeso e obesidade ($\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$). Os autores mediram em ambos os grupos a excreção de creatinina como marcador de massa muscular. Durante quatro anos de estudo, confirmaram que os pacientes com maior IMC apresentavam menor risco de mortalidade; porém, os pacientes com IMC elevado tiveram aumento da mortalidade por DCV. Segundo os autores, a obesidade é um fator de risco para DCV em pacientes renais crônicos e eles mostram que o efeito protetor conferido aos pacientes com IMC alto é limitado para aqueles com massa muscular elevada. Outros estudos corroboram esses achados, incluindo pacientes mantidos em diálise peritoneal.

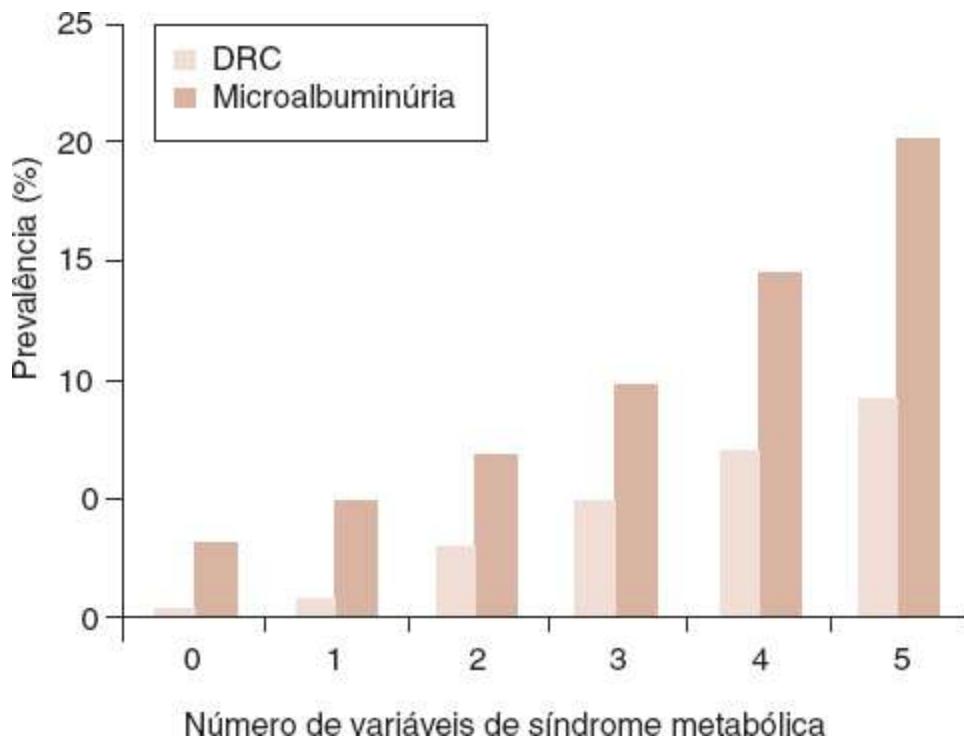


Figura 41.4 Prevalência de doença renal crônica (DRC) e microalbuminúria em função do número de componentes da síndrome metabólica.

Fisiologia e fisiopatologia renal no obeso

A fisiopatologia da proteinúria associada à obesidade não é bem conhecida, mas certamente inclui aumento no fluxo sanguíneo renal, da pressão capilar glomerular, da fração de filtração, de hipertrofia glomerular, da presença de hiperlipidemia e de aumento da síntese de diversas substâncias vasoativas e fibrogênicas, como angiotensina II, insulina, leptina, fator transformador de crescimento beta (TGF- β) e estrogênio. Essas substâncias podem afetar individualmente ou interativamente a hiperfiltração glomerular, a hipertrofia da célula mesangial e a produção de matriz mesangial, além da produção de colágeno, fibronectina, TGF- β e outros mediadores fibrogênicos. Consistente com essas alterações hemodinâmicas renais, a hiperperfusão e a hiperfiltração glomerular são achados frequentes relacionados com a obesidade, além da melhora significativa dessas alterações após perda rápida de peso dos pacientes. Ainda são pouco conhecidos os mecanismos pelos quais o aumento anormal de peso induz essas alterações hemodinâmicas renais.

As primeiras alterações morfológicas renais são a expansão da cápsula de

Bowman, aumento de matriz mesangial e espessamento das membranas basais glomerulares e tubulares. Isso está associado a hiperfiltração e aumento do fluxo plasmático renal, modesto aumento da pressão sanguínea, aumento da atividade de renina plasmática e hiperinsulinemia.

► Fatores hemodinâmicos

Hiperfiltração glomerular está associada à obesidade e pode contribuir para glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), que ocorre em indivíduos não obesos em condições clínicas como hiperfiltração causada por reduzida massa renal ou rim único. Hipertensão intraglomerular pode levar à lesão glomerular por uma grande variedade de mediadores, como obesidade associada à retenção de sódio e HA. Isso foi estudado em ratos obesos, um modelo animal associado à glomerulosclerose; nesse estudo há relatos de aumento seletivo em três tipos de transportadores de sódio: na subunidade da sódio-potássio-ATPase, no cotransportador sódio-cloro sensível a tiazídicos e na subunidade β dos canais de sódio epiteliais.

► Hiperlipidemia

A hiperlipidemia foi identificada como um fator causal de GESF. Comprovou-se em estudo de biopsias de pacientes obesos que aqueles com GESF e que apresentavam hiperlipidemia tinham depósitos de lipídios em células epiteliais renais. No entanto, a maioria dos pacientes com obesidade relacionada com a GESF possuía níveis normais ou pouco elevados de colesterol, em contraste com os pacientes portadores de GESF idiopática, em que a hiperlipidemia era comum (Figura 41.5).

► Hipertrofia glomerular

Postula-se que a hipertrofia glomerular, estimulada em parte pela angiotensina II, insulina e outros fatores de crescimento, pudesse levar ao excesso da produção de matriz extracelular em áreas mesangiais e ao desenvolvimento de GESF. A glomerulomegalia é a primeira alteração da obesidade relacionada com a GESF.

■ Substâncias vasoativas e fibrogênicas

○ Angiotensina II

Trabalhos estudaram os efeitos do antagonista do receptor tipo 1 de angiotensina provocando lesão renal em ratos Wistar obesos. Houve redução significativa da proteinúria e da lesão glomerular, sem efeitos no *clearance* de creatinina, na pressão arterial (PA), na glicemia ou na insulinemia. Esses resultados nos sugerem que a angiotensina II tem um importante papel no desenvolvimento e na progressão da nefropatia, possivelmente devido ao impacto na hipertensão capilar glomerular ou na seletividade glomerular.

○ Insulina

Um grau elevado de resistência à insulina (RI), e não uma dieta rica em sal, parece levar a aumento da fração de filtração glomerular e resultar em hiperfiltração glomerular. Estudos mostraram o papel da insulina em ratas Wistar obesas heminefrectizadas e sugeriram que a vasoconstrição miogênica deficiente da arteriola aferente, devido à vasodilatação induzida pela insulina, possibilitaria transmissão direta da pressão sistêmica para os glomérulos, causando a hipertensão/hiperfiltração glomerular.

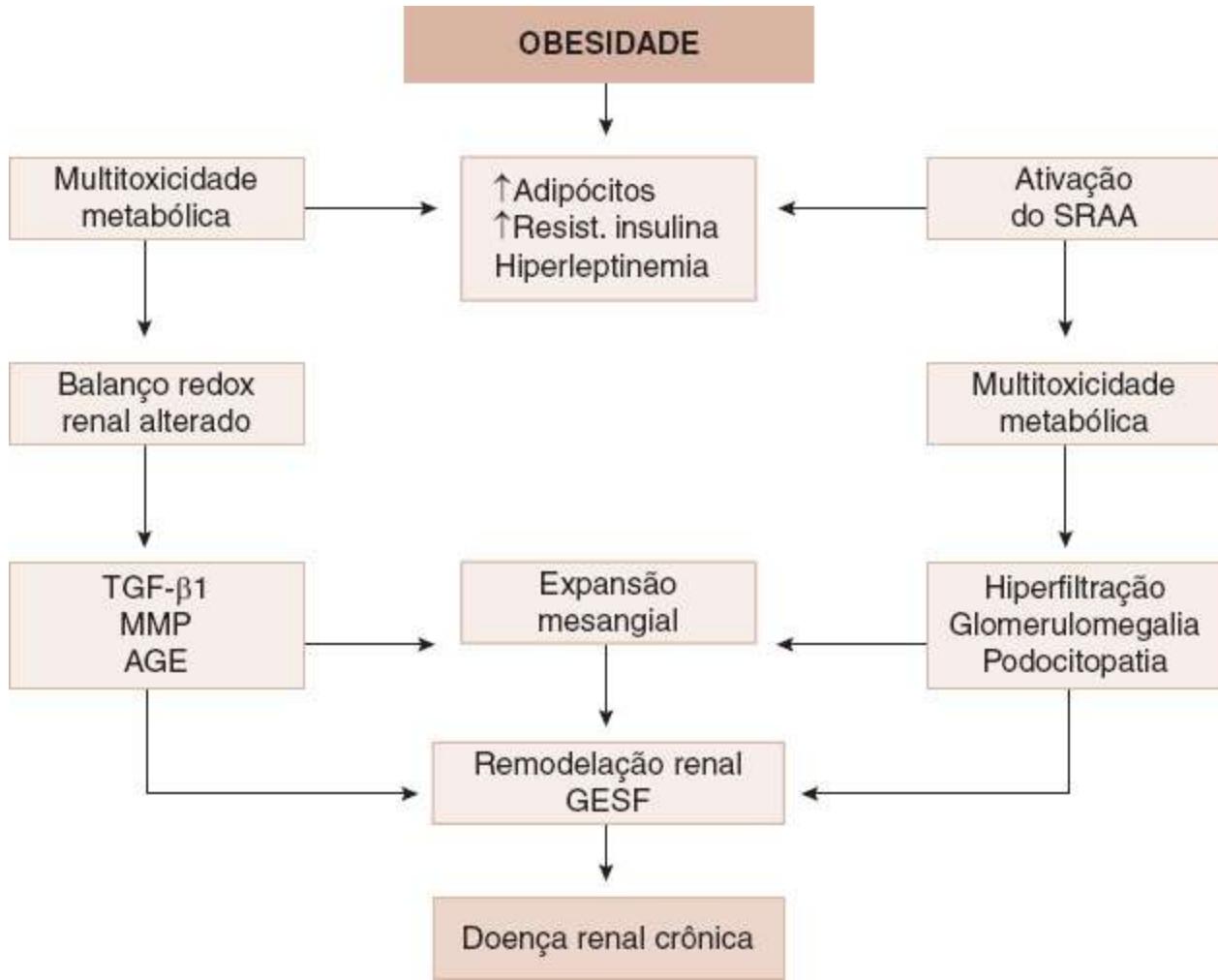


Figura 41.5 Principais vias e fatores na ativação de mecanismos fisiopatológicos na disfunção renal crônica da obesidade. AGE: produtos finais da glicosilação avançada; GESF: glomeruloesclerose segmentar e focal; MMP: metaloproteinases da matriz; SRAA: sistema renina-angiotensinaaldosterona; TGF-β1: fator transformador de crescimento beta 1.

○ Leptina

A leptina é produzida pelo tecido adiposo e primariamente metabolizada pelo rim. Sua concentração está elevada em pacientes com obesidade mórbida, que estão em risco de desenvolver GESF. A infusão de leptina em ratos a curto prazo induziu proliferação significante da célula endotelial glomerular, aumentou a expressão celular do TGF-β1 e aumentou o colágeno tipo 4 no mRNA glomerular. Tais alterações estão associadas a aparecimento de proteinúria e GESF, dados que sugerem que a leptina age como fator de crescimento e fator fibrogênico, pela estimulação inicial das células e expressão de

TGF- β 1, um importante fator modulador de fibrose. A leptina também tem seu papel em outras condições relacionadas com a obesidade, como hipertensão arterial sistêmica. A administração de leptina em ventrículos cerebrais de ratos aumentou a atividade simpática renal a curto prazo.

○ Fator transformador de crescimento beta

O papel central do TGF- β 1 foi estudado em um modelo genético de ratos diabéticos tipo 2, que desenvolvem hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperleptinemia e, após período de 10 a 20 semanas, proteinúria com esclerose glomerular difusa. A administração de um anticorpo monoclonal anti-TGF- β 1 diminuiu a concentração plasmática de TGF- β 1 sem diminuir a glicemia. O tratamento também previu o aumento da produção de colágeno tipo 4, de fibronectina renal, além de evitar queda do *clearance* de creatinina.

○ Estrogênio

Estudo realizado em ratos obesos Zucker mostrou que a nefropatia foi mais grave em fêmeas. Por outro lado, a orforrectomia reduziu a proteinúria e a esclerose glomerular significativamente, enquanto a terapia com estrogênio piorou esses distúrbios. A suplementação com estrogênio em ratos mostrou aumento da lipoproteína de baixa densidade (VLDL), com aumento da deposição glomerular de apolipoproteínas A-IV e B.

Obesidade como fator de risco para doença renal crônica

Múltiplos estudos demonstraram associações epidemiológicas consistentes entre obesidade, SM e rápido desenvolvimento de DRC, primariamente com aumento da albuminúria e/ou decréscimo da taxa da filtração glomerular ($GRF < 60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$) (Figura 41.6). Entretanto, os níveis de associação observados são baixos e pode haver viés de classificação. No entanto, uma forte associação foi observada entre o aumento da obesidade e DRC mais avançada e estágio 5 (ou DRC terminal), mesmo após ajuste para a pressão sanguínea de base e presença de diabetes.

Glomerulopatia associada à obesidade

A chamada “glomerulopatia associada à obesidade” é o tipo de doença renal mais estudado nos indivíduos obesos (Figura 41.7). Em 1974 foi relatada, pela primeira vez, a associação entre obesidade mórbida e proteinúria, glomerulomegalia e GESF e sugeriu-se que a obesidade poderia causar DRC. Posteriormente, estudos clínicos indicaram que indivíduos obesos que desenvolveram proteinúria e doença renal progressiva tiveram maior probabilidade de exibir glomerulomegalia expressiva e GESF na biopsia renal. Em alguns casos, proteinúria maciça foi documentada em adultos obesos mórbidos na ausência de patologia glomerular. Por outro lado, glomerulomegalia expressiva também foi observada em necropsias de indivíduos obesos sem evidência de proteinúria *antemortem*.

No início acreditava-se que proteinúria em obesos fosse manifestação rara, semelhante à GESF idiopática, já que na maior parte das vezes a proteinúria está associada à nefropatia diabética nesse perfil de paciente. Essa concepção só foi mudada em 2001, quando foi publicada uma extensa revisão de biopsias renais realizadas entre 1986 e 2000. Nesse estudo, os autores observaram um aumento de 10 vezes na incidência de glomerulopatia associada à obesidade, ao compararem biopsias renais de 1986 e 2000 (Figura 41.8). As principais alterações glomerulares encontradas foram glomerulosclerose segmentar e focal, aumento do volume dos glomérulos e fusão podocitária.

Na parte clínica, essa condição é distinta da GESF idiopática, pois, embora se manifeste com proteinúria maciça, cursa com menor incidência de hipoalbuminemia, de hiperlipidemia grave, de síndrome nefrótica e evolui de modo mais indolente, geralmente sem edemas. A proteinúria precede a insuficiência renal crônica dialítica em vários anos. Em uma série de pacientes obesos com GESF comprovada por biopsia a possibilidade de sobrevida renal após cinco e 10 anos foi de 77 e 51%, respectivamente. Em outras séries, a sobrevida esperada de cinco anos situa-se ao redor de 90%. Por outro lado, existe grande risco da associação de IMC elevado em pacientes com redução de massa renal funcional, sendo relatados dados de evolução mais acelerada da perda de função renal.

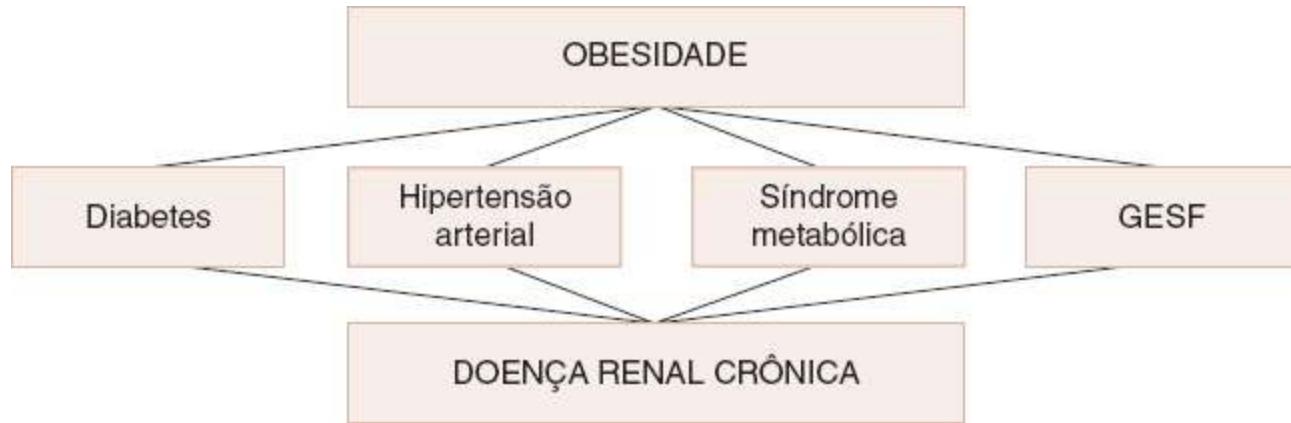


Figura 41.6 Relação entre obesidade e fatores e risco para doença renal crônica. GESF: glomeruloesclerose segmentar e focal.

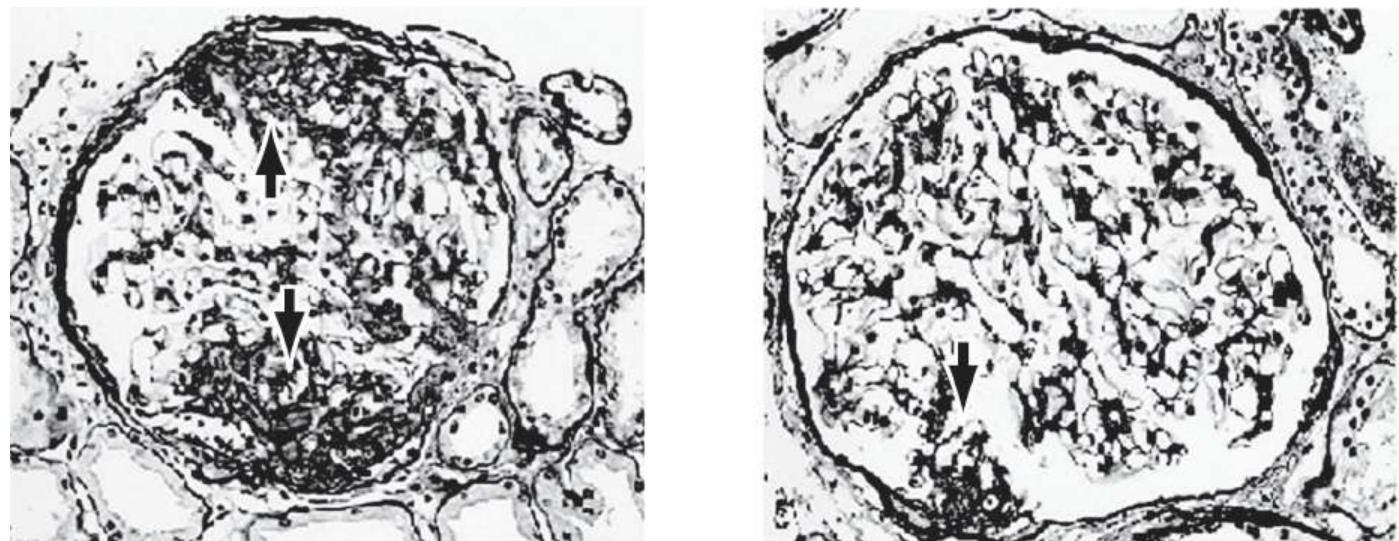


Figura 41.7 Glomerulopatia associada à obesidade, mostrando a presença de glomerulosclerose segmentar e focal (à esquerda) e glomerulomegalia (à direita). Notam-se focos de esclerose focal glomerular assinalados pelas setas.

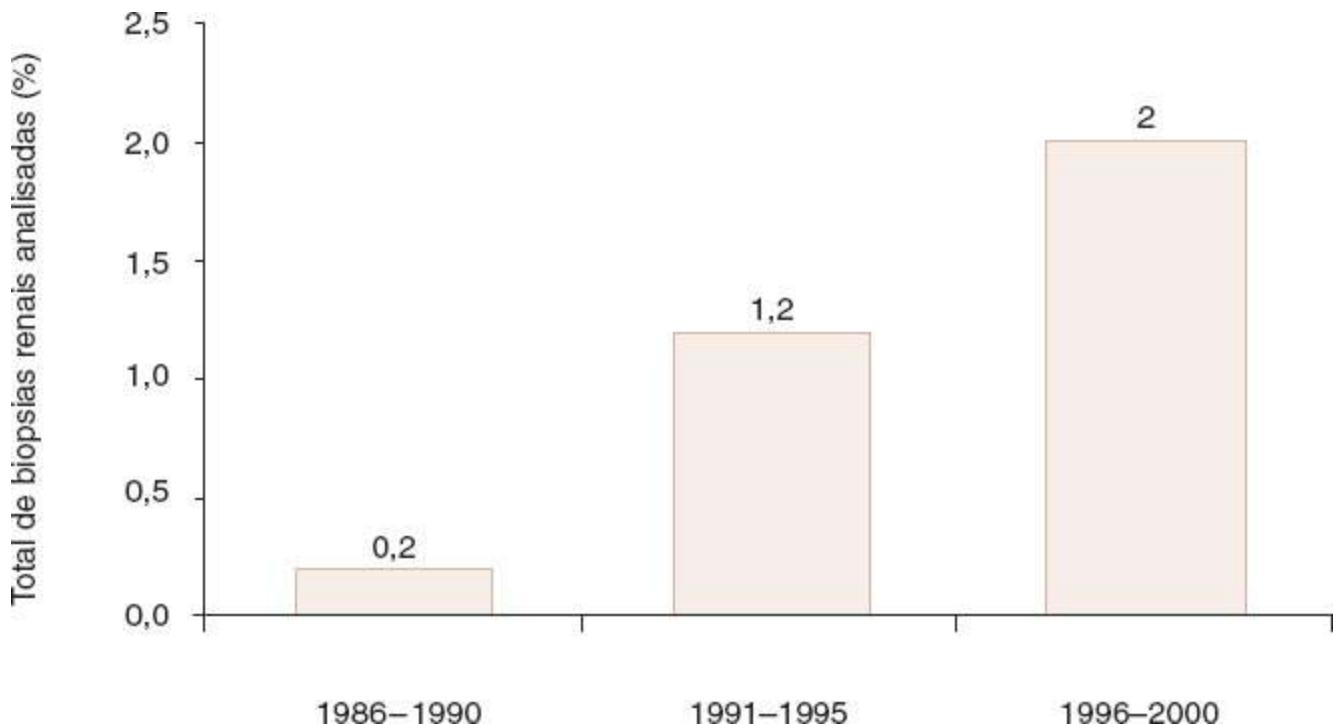


Figura 41.8 Aumento do percentual de diagnóstico de glomerulopatia associada à obesidade dentre o total de biopsias renais de rins nativos analisadas.

Existe uma variabilidade individual no risco de desenvolver glomerulopatia relacionada com obesidade. É importante reconhecer que, apesar da ênfase crescente da obesidade como risco para DRC e sua importância para saúde pública, o risco absoluto individual de um obeso evoluir para glomerulosclerose e DRC é muito baixo, o que se evidencia pela raridade relativa de glomerulosclerose quando se observa a prevalência de obesidade na população.

Portanto, obesidade não parece ser um fator único suficiente para gerar glomerulosclerose na maioria dos indivíduos, apesar dos múltiplos mecanismos postulados para promover lesão renal e glomerulosclerose na obesidade. Esses dados sugerem que tanto a patogênese da proteinúria quanto a glomerulosclerose na obesidade dependem de um mecanismo potencial que não está distribuído uniformemente na população obesa ou evidenciam que há diferenças na suscetibilidade genética de desenvolver glomerulosclerose, apesar de semelhantes graus de exposição ou de alguma combinação.

Hipertensão arterial e obesidade

Um achado importante na HA associada à obesidade é o comprometimento da natriurese pressórica, secundário ao aumento da reabsorção tubular de sódio. Nas fases iniciais da obesidade, a PA não parece ser significativamente sensível à ingestão salina. No entanto, com a perpetuação do quadro da obesidade, a hipertensão intraglomerular e as anormalidades metabólicas levam à lesão glomerular e a uma dificuldade adicional na excreção de sódio. Essas alterações resultam em aumento da sensibilidade ao sal e em agravamento da HA.

Diversos mecanismos parecem estar envolvidos no comprometimento da natriurese pressórica, entre os quais podemos destacar a hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS), o aumento da pressão intratubular secundário a maior pressão abdominal, anormalidades estruturais dos rins e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Além disso, a obesidade central está associada à RI que causa retenção de sal, estimula o sistema nervoso central (SNC) e atua como fator de crescimento. Recentemente demonstrou-se que o tecido adiposo possui a capacidade de sintetizar todos os componentes do SRAA e de produzir diversas citocinas. Entre elas, a leptina tem recebido especial interesse por parte dos pesquisadores.

Finalmente, a retenção salina em obesos pode estar relacionada com o aumento da atividade da aldosterona. Em estudo realizado em modelo de cães obesos, observou-se que o bloqueio da aldosterona com um antagonista de seus receptores, a eplerenona, atenuou o desenvolvimento de hipertensão arterial. Além disso, o bloqueio da aldosterona se associou à redução da hiperfiltração glomerular e não causou alterações de insulina plasmática. Esse foi o primeiro estudo a sugerir um papel relevante para a aldosterona na gênese da HA associada à obesidade. Portanto, independentemente dos mecanismos causais, ao induzir HA, a obesidade contribui de modo indireto para o aumento da incidência de DRC.

Diabetes mellitus e obesidade

Do ponto de vista nefrológico, a importância da obesidade decorre de sua elevada morbidade, na medida em que se associa a uma série de patologias, como a HA, e aumenta o risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Assim, cerca de 80% dos indivíduos diabéticos estão acima do peso na ocasião do diagnóstico. Paralelamente, entre os obesos, a prevalência de DM2 é de duas a três vezes maior que em pacientes

com IMC normal. Como consequência do maior número de casos novos de DM2, nos últimos anos, a incidência de DRC secundária ao DM2 tem aumentado de modo alarmante. Assim, nos EUA, o DM2 que se manifesta em conjunto com nefropatia diabética constitui a principal causa de DRC e atingiu prevalência de 35,7% em 2002. No Brasil, os dados variam de acordo com os diferentes serviços, mas o DM2 encontra-se entre as principais causas de DRC (Figura 41.9).

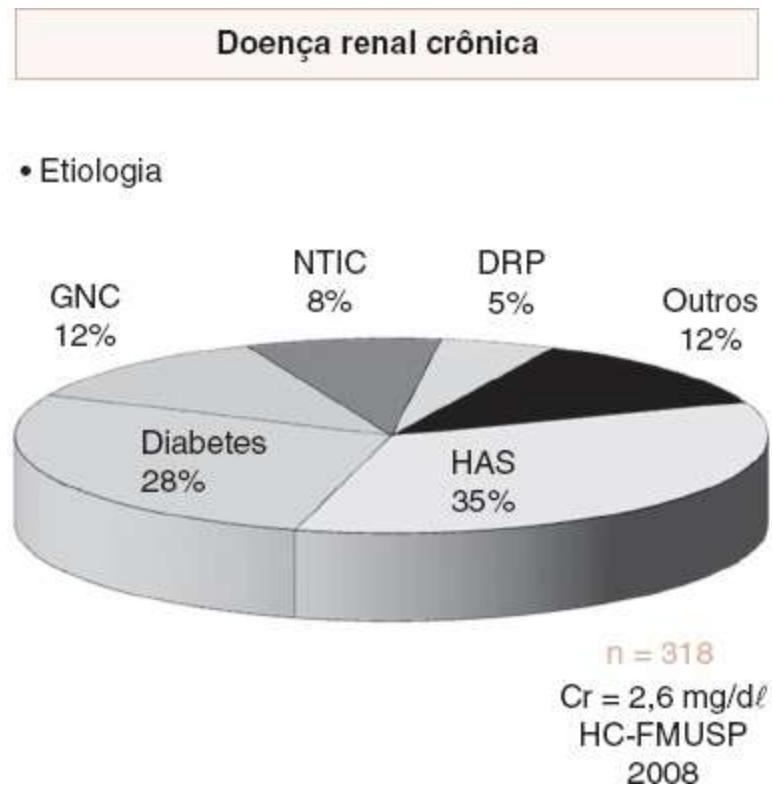


Figura 41.9 Etiologia da doença renal crônica em um grupo de pacientes incidentes no Ambulatório de Uremia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). DRP: doença renal policística; GNC: glomerulonefrite crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; NTIC: nefrite tubulointersticial crônica.

Dislipidemia, obesidade e doença renal crônica

Evidências de depósito de células espumosas (depósito de lipídios no mesângio/glomérulo) na GESF têm levado a analogias com aterosclerose e a postulação de um papel patogênico para a dislipidemia. No entanto, enquanto existe evidência epidemiológica, clínica e experimental de que dislipidemia e/ou lipotoxicidade podem

amplificar o dano renal e a progressão para DRC, seu papel no surgimento da obesidade associada à glomerulosclerose é amplamente baseado em modelo animal (ratos). Os ratos OZR exibem dislipidemia precoce e importante, e a terapia com agentes hipolipemiantes melhora substancialmente o desenvolvimento de proteinúria e de glomerulosclerose, sem reduzir a hipertrofia glomerular.

Além disso, a lipotoxicidade nas células do túbulo proximal, como consequência da proteinúria e da maior capacidade da albumina de se ligar aos ácidos graxos livres (AGL), leva a inflamação tubulointersticial, fibrose e acelerada progressão da DRC. Porém, dislipidemia grave não é um fator predominante em pacientes obesos com glomerulosclerose, e pequena correlação tem sido observada entre os níveis séricos de lipídios e a progressão da doença renal nesses pacientes. Além disso, em pacientes com massa renal reduzida, a obesidade e a ausência de diferenças em níveis de lipídios distinguem aqueles que desenvolverão proteinúria, com progressiva perda de função renal. De potencial relevância, dados experimentais evidenciam que efeitos adversos da dislipidemia podem ser exacerbados em situações com redução da massa renal.

Obesidade e câncer renal

A obesidade está associada ao risco aumentado de aparecimento de câncer renal. Um estudo analisando 22 publicações entre 1996 e 1998, examinando o peso corporal em relação ao câncer renal, mostrou que o aumento do IMC estava fortemente associado ao aumento do risco de câncer renal tanto em mulheres quanto em homens. Outros autores concluíram que a associação de IMC e pressão sanguínea elevados aumentou o risco de câncer renal, de maneira independente.

Obesidade, inflamação e doença renal crônica

Alguns pesquisadores têm observado uma relação entre adipocinas, tecido adiposo e inflamação em pacientes com DRC. No entanto, outros trabalhos mostraram que as concentrações de adiponectina estão comumente elevadas nesses pacientes, algo que pode ser benéfico, pois essa adipocina parece ter efeito antiaterogênico e anti-inflamatório. Em um estudo com 227 pacientes hemodialisados acompanhados por 30 meses, observou-se que a concentração de adiponectina foi 2,5 vezes mais elevada nesses pacientes quando comparados a indivíduos saudáveis. Ao final do estudo, 78

pacientes haviam morrido e 67% desses óbitos ocorreram por DCV. Além disso, esses pacientes apresentaram menores níveis de adiponectina do que os pacientes que faleceram por outros motivos. Assim, parece que os baixos níveis de adiponectina foram preditores de DCV. Outros autores mostraram que o IMC prediz níveis de leptina e adiponectina e que elas estão associadas a marcadores inflamatórios (proteína C reativa [PCR] e interleucina 6 [IL-6]), o que sugere que o tecido adiposo tem papel importante na patogênese da inflamação crônica em pacientes dialisados.

Considerando os achados de que há uma ligação entre obesidade e presença de inflamação subclínica, 197 pacientes hemodialisados foram avaliados em um estudo de acordo com a distribuição de gordura corporal e marcadores inflamatórios. Foram observadas fortes correlações entre PCR e IL-6 e a distribuição de gordura truncal nesses pacientes. Além disso, houve uma correlação inversa entre IL-6 e HDL colesterol e apolipoproteína A, e a resposta inflamatória crônica observada nesses pacientes foi um importante fator para o perfil de lipoproteína aterogênico na uremia.

Prematuridade, número de néfrons reduzidos e doença renal crônica

É consenso que a redução do número de néfrons observada em pacientes com história de nascimento prematuro ou ausência de um dos rins (agenesia ou nefrectomia) está associada a risco maior para o desenvolvimento de DRC. Para os indivíduos prematuros, como o número de néfrons é fixado ao nascimento, o ganho de peso aumenta a demanda metabólica e hemodinâmica em cada néfron individualmente. Dessa forma, o aumento da demanda metabólica no rim também pode mediar um risco aumentado de DRC em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Os podócitos são incapazes de se replicar na presença de hipertrofia glomerular e, para uma área de superfície glomerular, o número de podócitos diminui relativamente, levando ao descolamento dos processos podocitários da membrana basal glomerular.

No contexto clínico do sobrepeso e obesidade, indivíduos com massa reduzida de néfrons apresentam alto risco para DRC. A redução do total do número de néfrons funcionantes é consequência do aumento da demanda metabólica nos glomérulos remanescentes, em um processo seguido por uma série de mudanças hemodinâmicas inespecíficas e mal adaptativas. Um estudo com uma série de 54 pacientes com

agenesia renal unilateral ou rins remanescentes evidenciou que o IMC foi a única variável clínica estatisticamente significativa associada ao risco de desenvolver proteinúria e progressão para insuficiência renal. O IMC foi a diferença mais importante entre os pacientes com DRC e os que permaneceram com função renal normal durante todo o acompanhamento ($27,0 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$ comparado a $21,6 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$, respectivamente). Portanto, é importante para o nefrologista avaliar cuidadosamente a história clínica pregressa e a duração do ganho de peso em seus pacientes, já que a influência da obesidade em pacientes com redução de massa renal também tem papel importante em transplantados renais. Entre 292 pacientes analisados em um estudo, os que tiveram aumento do IMC $> 5\%$ em um ano após transplante renal apresentaram maior risco de perda do enxerto.

Obesidade e progressão de doença renal crônica

Além de causar lesão renal, a obesidade pode acelerar a perda funcional renal em pacientes portadores de glomerulopatias. Em um estudo realizado em portadores de nefropatia por IgA confirmada por biopsia renal, os autores observaram que pacientes com IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$, quando comparados aos mais magros, apresentavam maior probabilidade de desenvolver lesões histológicas mais complexas, HA e progressão para falência funcional renal. Do mesmo modo, outro estudo avaliou pacientes proteinúricos e submetidos a uma dieta hipocalórica e normoproteica durante cinco meses, comparados a um grupo-controle de pacientes sem restrições dietéticas. Ao final do período de acompanhamento, os autores observaram que uma perda de apenas de 4,1% do peso corporal foi associada a redução de 31% na proteinúria. Contrariamente, no grupo-controle houve tendência a aumento da proteinúria. Mesmo em fases avançadas de falência funcional renal, a obesidade parece acelerar a perda de função renal. Em pacientes mantidos em programação de diálise peritoneal, a obesidade acelera a perda de função renal residual nessa população, quando comparada à de não obesos.

Redução de peso e proteção renal

A perda de peso induz a um efeito antiproteinúrico importante em pacientes obesos com proteinúria. O mecanismo pelo qual a perda de peso reverte a proteinúria é

provavelmente a redução das múltiplas toxicidades, como melhor controle da pressão sanguínea, da hiperglicemia e da dislipidemia, além de melhoria da sensibilidade à insulina (SI), queda dos níveis circulantes de leptina, reversão da hiperfiltração glomerular e diminuição da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A redução da proteinúria induzida pela perda de peso é rapidamente observada e mostra correlação significativa à redução do peso. Assim, a identificação precoce da obesidade permite programar medidas que favoreçam a perda de peso e constitui oportunidade ímpar na prevenção primária e secundária de DRC.

Considerações finais

A obesidade é um fator de risco importante para a DRC, embora muitas dúvidas e controvérsias ainda persistam em relação a essa associação. Atualmente, existem diversas evidências experimentais e clínicas associando obesidade, HA, DM2, dislipidemia e o aparecimento de alterações morfológicas e funcionais renais. O tratamento de pacientes adultos obesos deve incluir a redução de peso, o que diminui a demanda metabólica dos rins, com simultânea redução das pressões sistêmicas e glomerulares. Entretanto, podemos inferir pelo exposto nesta revisão que mais estudos são necessários para definir claramente o papel do tecido adiposo no desencadeamento e na progressão da DRC.

Bibliografia recomendada

- Adelman R. Obesity and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypert.* 2002; 11:331-5.
- Adelman RD. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severe obese adolescents. *J Pediatric.* 2001; 138:481-5.
- Axelson J, Qureshi AR, Suliman ME, Honda *Het al.* Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1222-9.
- Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, Stoddard GJ, Pappas LM, Cheung AK. Creatinine production, nutrition, and glomerular filtration rate estimation. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Apr; 14(4):1000-5. PubMed PMID: 12660334.
- Bergstrom A, Hisieh CC, Lindblad *Pet al.* Obesity and renal cell cancer: a quantitative review. *Br J Cancer.* 2001; 85:984-90.
- Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin *Pet al.* Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA

- nephritis. Am J Kidney Dis. 2001; 37:720-7.
- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. N Engl J Med. 1982; 307:652-9.
- Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Eng J Med. 2000; 343:1305-11.
- Degoulet P, Aimé F, Réach I, Devriès C, Di Giulio S, Rouby JJ. [Dialysiscomputer program. VII: Clinical and biological tolerance of dialysis sessions (author's transl)] Nephrologie. 1982; 3(1):27-31. French. PubMed PMID: 7088261.
- De Paula RB, Fernandez N, Carmo VMP, Andrade LCF et al. Obesity and chronic kidney disease. J Bras Nefrol. 2006; 28:158-64.
- De Paula RB, Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates hyperfiltration. Hypertension. 2004; 43:1-7.
- Ejerblad, Fored CM, Lindblad P, Fryzec Jet al. Obesity and risk for chronic renal failure. J Am Soc Nephrol. 2006; 17:1695-702.
- Engeli S, Bonhke J, Gorzelniak K, Janke Jet al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. Hypertension. 2005; 45:356-62.
- Fujiwara K, Hayashi K, Ozawa Y et al. Renal protective effect of troglitazone in Wistar fatty rats. Metabolism. 2000; 49:1361-4.
- Griffin KA, Kramer H, Bdani AK. Adverse renal consequences of obesity. Am J Renal Physiol. 2008; 294:685-96.
- Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wolford MRet al. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. Am J Med Sci. 2002; 324:127-37.
- Hall JE, Kuo JJ, da Silva AA, de Paula RBe et al. Obesity-associated hypertension and kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2003; 12:195-200.
- Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian Jet al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. Ann Intern Med. 2006; 144:21-8.
- Jiang T, Wang Z, Proctor G, Moskowitz S et al. Diet-induced obesity in C57BL/6J mice causes increased renal lipid accumulation and glomerulosclerosis via a sterol regulatory element – binding protein-1 c-dependent pathway. J Biol Chem. 2005; 280: (32)317-25.
- Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD et al. Survival advantages of obesity in dialysis patients. Am J Clin Nutr. 2005; 81:543-54.
- Kamer H. Obesity and chronic kidney disease. Contrib Nephrol. 2006; 151:1-18.
- Kasiske BL, Napier J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. Am J Nephrol. 1985; 5:45-50.

- Keane WF. The role of lipids in renal disease: future challenges. *Kidney Int.* 2000; 57:S27-31.
- Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA *et al.* *J Am Nephrol.* 2006; 17:1453-9.
- Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998 Jun; 31(6):997-1006. PubMed PMID: 9631845.
- Praga M, Hernandez E, Andres A, Leon *et al.* Effects of bodyweight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron.* 1995; 70:35-41.
- Rennke HG, Klein PS. Pathogenesis and significance of non-primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1989; 13:443-56.
- Smith S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nature Medicine.* 2005; 12:75-80.
- The 7th Report of the Joint International Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure – U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Pressure Education program. NIH Publication n. 04-5230 August 2004.
- US Renal Data System. USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2002.
- Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge L, Swenson RS. The nephritic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med.* 1974; 81:440-7.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA *et al.* Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:134-41.

Obesidade e Câncer

José Antonio Atta e Paulo M. Hoff

Introdução

A relação entre excesso de peso e câncer vem sendo cada vez mais estudada, tanto em trabalhos experimentais quanto em estudos epidemiológicos. As evidências epidemiológicas são muitas, e a crescente epidemia de obesidade no Ocidente estimula a pesquisa dessa relação. Nota-se um aumento significativo no número de estudos que exploram opções de intervenção, tanto preventivas quanto relacionadas com possíveis caminhos para ações farmacológicas.

Existe uma forte relação entre obesidade e mortalidade global. Dois estudos publicados ao final da década de 1990 mostraram grande impacto da obesidade na mortalidade, indicando que mulheres e homens com índice de massa corporal (IMC) entre 25 e 30 têm um acréscimo de 10 a 25% na mortalidade. Em pessoas com IMC > 30, a mortalidade comparada a indivíduos com IMC < 25 teve acréscimo de 50 a 100%. Um dos estudos mostrou que em pessoas com IMC > 35 o risco de morte por câncer aumentava entre 40 e 80%.

Há evidências convincentes de associações positivas entre excesso de peso e risco aumentado de desenvolver adenocarcinoma de esôfago, câncer colorretal, câncer de mama, câncer de endométrio e câncer de células renais. Embora com evidências menos definitivas, hepatocarcinoma, câncer de vesícula, câncer de pâncreas, câncer da tireoide e de tecido linfoide e hematopoético provavelmente apresentem uma relação positiva com excesso de peso.

Na via oposta, a literatura médica mostra relação inversa entre peso e câncer de pulmão. O mesmo parece acontecer com câncer de mama em mulheres pré-menopausadas.

Em uma metanálise de estudos prospectivos publicada em 2008 com 282.137 casos incidentes, os resultados mostraram algumas diferenças entre os gêneros. Em homens houve uma forte relação entre IMC elevado e câncer do esôfago (adenocarcinoma), da tireoide, do cólon e dos rins. Em mulheres há uma estreita relação com câncer do endométrio, da vesícula biliar, do esôfago (adenocarcinoma) e dos rins. Para ambos os gêneros, associação fraca entre IMC elevado e leucemia, mieloma múltiplo e linfoma não Hodgkin. Em homens, também há uma relação fraca entre IMC elevado e melanoma maligno e câncer retal. A mesma associação fraca em mulheres para câncer de mama pós-menopausal, pâncreas, tireoide e cólon.

Tanto o excesso de peso quanto o ganho de peso ao longo dos anos parecem aumentar o risco de desenvolver alguns cânceres.

Não é de estranhar que, com o grande número de obesos, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, o excesso de peso atualmente seja reconhecido como o segundo fator de risco (evitável) para desenvolver câncer em mulheres e o terceiro entre homens, atrás apenas de tabagismo (mulheres) e tabagismo e consumo de álcool (homens).

No 15th Congress of the European Cancer Organization e no 34th European Society for Medical Oncology Multidisciplinary Congress foi apresentada uma pesquisa mostrando que em 2008, na Europa, pelo menos 124 mil novos casos de câncer poderiam ser atribuídos a excesso de peso, em ambos os sexos. O mesmo autor estimou que, em 2002, 70.288 novos casos de câncer poderiam estar relacionados com excesso de peso, o que mostra um crescimento significativo nos últimos anos.

O American Institute for Cancer Research calcula que mais de 6% dos estimados 1,6 milhão de novos casos de câncer (perto de 100 mil) poderiam ser atribuídos a excesso de peso. Utilizando estimativas de influência do excesso de peso em alguns tipos de câncer, esse fator poderia ser o responsável por cerca de 33 mil casos de câncer de mama (perto de 1/6 dos casos em mulheres pós-menopausadas), 21 mil casos de câncer endometrial e mais de 13 mil casos de câncer colorretal.

Além de ser um importante fator de risco, o excesso de peso também parece indicar pior prognóstico, com maior mortalidade e maiores riscos de recidiva. Em adultos americanos acima de 50 anos, a proporção de mortes por câncer atribuíveis à obesidade pode ser de até 14% em homens e 20% em mulheres.

Mecanismos biológicos

Como na maioria dos eventos biológicos, a relação entre o excesso de peso e o câncer é bastante complexa e ainda pouco compreendida. Muitos hormônios e marcadores biológicos parecem estar envolvidos, como insulina, fator de crescimento semelhante à insulina 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1), leptina, adiponectina, hormônios sexuais e marcadores inflamatórios (Figura 42.1). Discutiremos mais detalhadamente os sistemas mais relevantes.

► Hormônios sexuais

O excesso de massa gordurosa como consequência da hipertrofia e da hiperplasia do tecido adiposo é a principal característica da obesidade. O tecido adiposo não é composto exclusivamente de adipócitos ricos em gorduras, mas um tecido endócrino organizado e altamente vascularizado, composto de células capazes de secretar várias citocinas e moléculas semelhantes a hormônios.

O tecido adiposo tem impacto importante na síntese e biodisponibilidade de hormônios sexuais endógenos. A conversão de esteroides (androgênios) a estrogênios (estrôna e estradiol) se deve a aromatases do citocromo P450, encontradas em adipócitos e fibroblastos, e essa atividade está aumentada em obesos.

Vários estudos epidemiológicos e experimentais mostram associação positiva entre níveis de estrogênios e aparecimento de câncer de mama e de endométrio. Estudos em culturas celulares e *in vivo* mostram que estrogênios podem induzir danos ao DNA mediados por radicais livres, instabilidade genética e mutações celulares. Entretanto, os dados mostram que os efeitos proliferativos parecem ser mais importantes que os efeitos mutagênicos na gênese de câncer de mama.

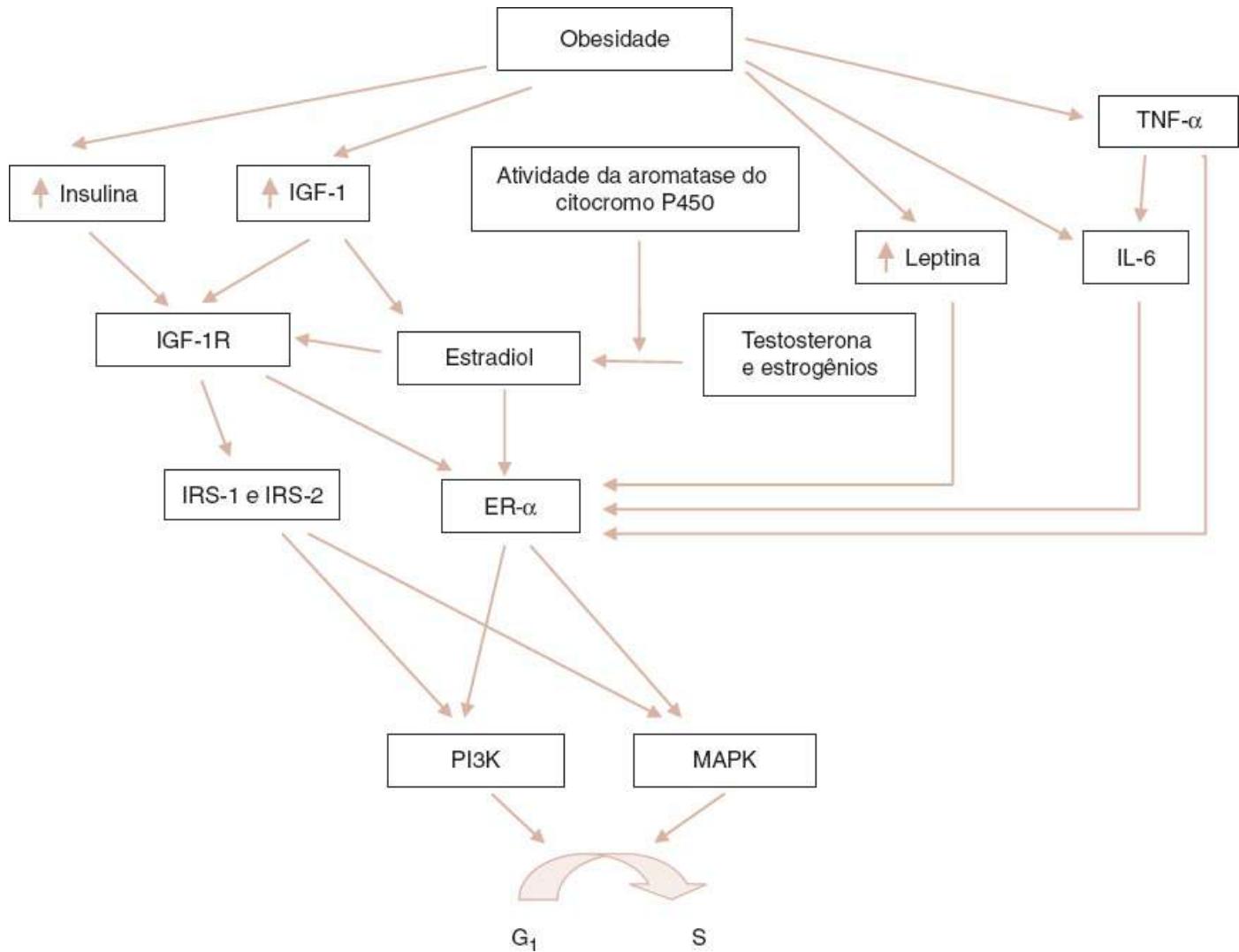


Figura 42.1 Possíveis mecanismos envolvidos na gênese do câncer de mama e sua relação com mediadores da obesidade. A ativação de PI3K e MAPK leva à progressão da fase G₁ para a fase S. TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1; IGF-1R: receptor do IGF-1; ER- α : receptor de estrogênio alfa; PI3K: quinase do fosfatidilinositol; MAPK: quinase de proteína ativada por mitógeno.

Androgênios também estão epidemiologicamente ligados ao câncer de mama, e, em mulheres, a quantidade de androgênios está diretamente relacionada com a quantidade de tecido adiposo (ao contrário dos homens). As evidências experimentais são controversas. Exposição de células de cultura e animais a androgênios pode ter efeitos inibitórios ou estimulatórios, mas experimentos com exposição concomitante a androgênios e estrogênios mostram ação sinérgica, tanto em glândulas mamárias como em miométrio e próstata.

Assim com os fatores de risco para câncer de mama, os fatores de risco mais bem estabelecidos para câncer endometrial (menarca precoce, menopausa tardia e obesidade) provavelmente agem por caminhos que sugerem exposição prolongada a estrogênios.

Níveis mais altos de estradiol aumentam a proliferação de células endometriais e inibem a apoptose, assim como estimulam a síntese local de IGF-1 em tecido endometrial.

► Insulina e IGF-1

A obesidade leva a um estado de resistência celular à ação insulínica (RI), como consequência do aumento das concentrações de ácidos graxos não esterificados circulantes (liberados pelos adipócitos), que forçaria fígado, músculos e outros tecidos a mudar para armazenamento e oxidação de gorduras a fim de obter energia. Esses tecidos consequentemente teriam dificuldades em absorver, armazenar e metabolizar a glicose eficientemente, com subsequente hiperinsulinemia para evitar hiperglicemia.

Vários estudos epidemiológicos estabelecem risco aumentado de câncer de mama pós-menopausa, câncer colorretal e câncer de endométrio a níveis elevados de insulina e/ou peptídio C. Prefere-se a dosagem de peptídio C porque a dosagem de insulina sérica depende de muitas variáveis, enquanto o peptídio C é mais facilmente correlacionável à real produção pancreática de insulina. Outros estudos mostram associações inconsistentes com câncer de mama pré-menopausa.

Além do risco aumentado, parece haver também uma correlação positiva entre os níveis séricos de peptídio C e o pior prognóstico de cânceres epiteliais.

O sistema do IGF é uma rede que inclui 2 ligandos (IGF-1 e 2), 2 receptores (IGF 1R e 2R), 6 proteínas ligadoras de alta afinidade (IGFBP-1 a 6) e várias proteases.

A hiperinsulinemia leva ao aumento dos níveis circulantes de IGF-1 por estimulação da produção hepática, que também favoreceria o desenvolvimento de tumores. Outro possível mecanismo para explicar a relação entre hiperinsulinemia e câncer é a indução sérica da proteólise de IGFBP-3 (principal proteína ligadora do IGF-1), e a diminuição da produção hepática de IGFBP-1, o que elevaria os níveis séricos de IGF-1.

A ação oncogênica do IGF-1 ocorre devido tanto à ação direta, via receptor de IGF-1 (IGF-1R), que tem sua expressão aumentada em vários tumores, quanto indiretamente, via ação sobre outras moléculas câncer-relacionadas, como o supressor tumoral p53.

Vários estudos mostram que o acréscimo de IGF-1 para meios de culturas de células aumenta o crescimento de diversas linhagens de células cancerígenas. Além disso, pesquisa feita em roedores mostra que a inibição da carcinogênese associada à restrição calórica relaciona-se com a redução dos níveis de IGF-1.

Em indivíduos hiperinsulinêmicos, o crescimento tumoral pode ocorrer devido às ações anabólicas e antiapoptóticas da insulina, mediadas pelo receptor de insulina (IR) e pelo receptor de IGF-1 (IGF-1R), ou ainda um receptor híbrido (1R-IGF-1R).

O IR tem grande expressão em tecido adiposo, muscular e renal, enquanto o IGF-1R está presente em todos os tecidos de maneira significativa. Também em células cancerígenas existe superexpressão de IR, como em células cancerígenas prostáticas e mamárias, além de células hematopoéticas.

O IR e o IGF-1R têm muitas similaridades, principalmente na subunidade β , e, por isso, tanto a insulina quanto o IGF-1 podem interagir com o IR e com o IGF-1R.

O IR é uma proteína heterotetramérica, composta de duas subunidades a extracelulares, onde se realiza o acoplamento. A ligação da insulina ao receptor leva à fosforilação de um resíduo tirosínico localizado nas 2 subunidades β , que leva à fosforilação dos substratos subsequentes (substrato do receptor de insulina [IRS]-1 ou IRS-1/4). A ativação do IRS-1 leva ao recrutamento do complexo Grb2/Sos e estimulação das vias RAS/RAF/MEK/ERK; e todas essas ações têm efeito mitogênico (via MAPK – quinase ativada pelo AMP [monofosfato de adenosina]). O IRS-1/4 inicia a via Akt/PKB e medeia os efeitos mitogênicos e antiapoptóticos da insulina. Essa ação inicia-se com a estimulação do PI3K (quinase do fosfatidilinositol) a produzir o segundo mensageiro lipídico, o fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), que recruta e ancora o Akt (alvo da quinase de agarose) à membrana celular para subsequente fosforilação e ativação. Esse aumento da sinalização do Akt está associado ao aumento da sinalização do mTOR (alvo mamífero da rifampicina), que por sua vez dita o controle translacional de novas proteínas em resposta a fatores de crescimento e à disponibilidade de nutrientes, levando a crescimento celular, proliferação celular e

resistência à apoptose (Figura 42.2).

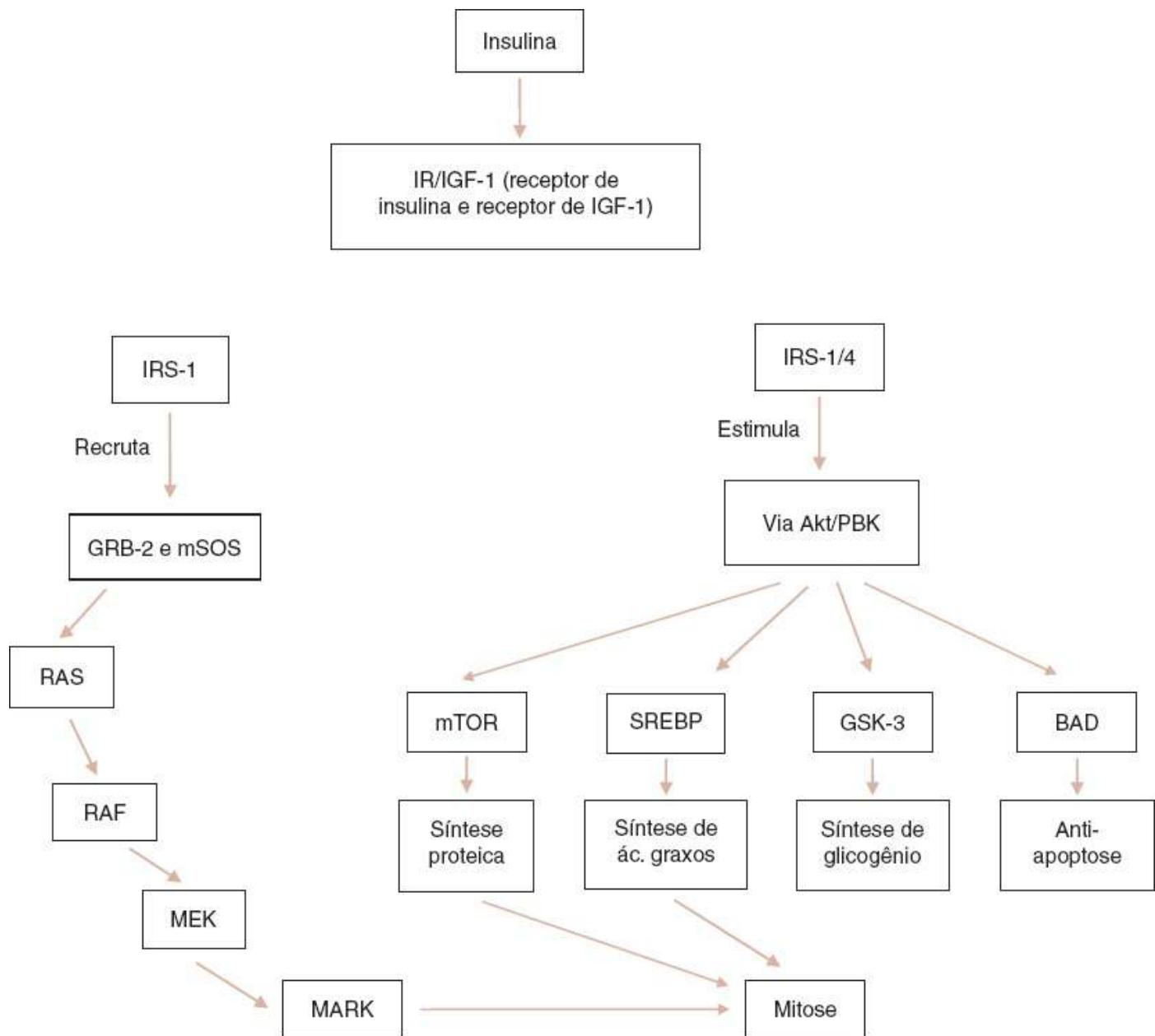


Figura 42.2 Vias metabólicas da insulina e do IGF-1 responsáveis pela ação mitogênica.

► Leptina

A leptina é um hormônio produzido principalmente no tecido adiposo (assim como a adiponectina, sendo as 2 consideradas adipocinas) e sua principal função é a regulação do consumo de alimentos e a produção de energia (níveis altos de leptina levam à

redução do apetite em pessoas não obesas). Correlaciona-se positivamente com a quantidade de tecido adiposo. O obeso tem níveis circulantes elevados de leptina, sugerindo resistência a sua ação.

Estudos mostram correlação positiva entre níveis séricos de leptina, câncer de próstata e câncer colorretal. *In vitro*, a leptina estimula o crescimento de múltiplas linhagens de células, neoplásicas e pré-neoplásicas, mas não afeta o crescimento de células “normais”, assim como promove angiogênese e invasão tumoral.

Aparentemente a leptina age no tecido periférico e estimula a aromatase (do citocromo P450) a produzir estrogênios a partir de estradiol e androgênios circulantes, sendo um dos fatores a relacionar os níveis de leptina e alguns cânceres (notadamente câncer de mama e de miométrio, mas também câncer de cólon e outros). A redução dos níveis de SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais) por ação da insulina e de IGF-1 é outro fator que contribui para elevação dos níveis de hormônios sexuais.

Além dessa atividade, a leptina parece agir diretamente na proliferação celular, sendo mitogênica para várias linhagens celulares (Figura 42.3), e tendo ação antiapoptótica. Mais uma importante ação é a estimulação da angiogênese, tanto direta quanto sinergisticamente com VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), outra adipocina.

Outra das funções da leptina que pode estar relacionada com oncogênese é a atividade pró-inflamatória, possivelmente por meio da liberação de interleucina 6 (IL-6) e de outras citocinas relacionadas com a obesidade.

► Adiponectina

A adiponectina é o hormônio peptídico produzido exclusivamente nos adipócitos e está envolvida na regulação da sensibilidade à insulina (SI) e no metabolismo de carboidratos e lipídios, agindo de maneira antagônica à leptina.

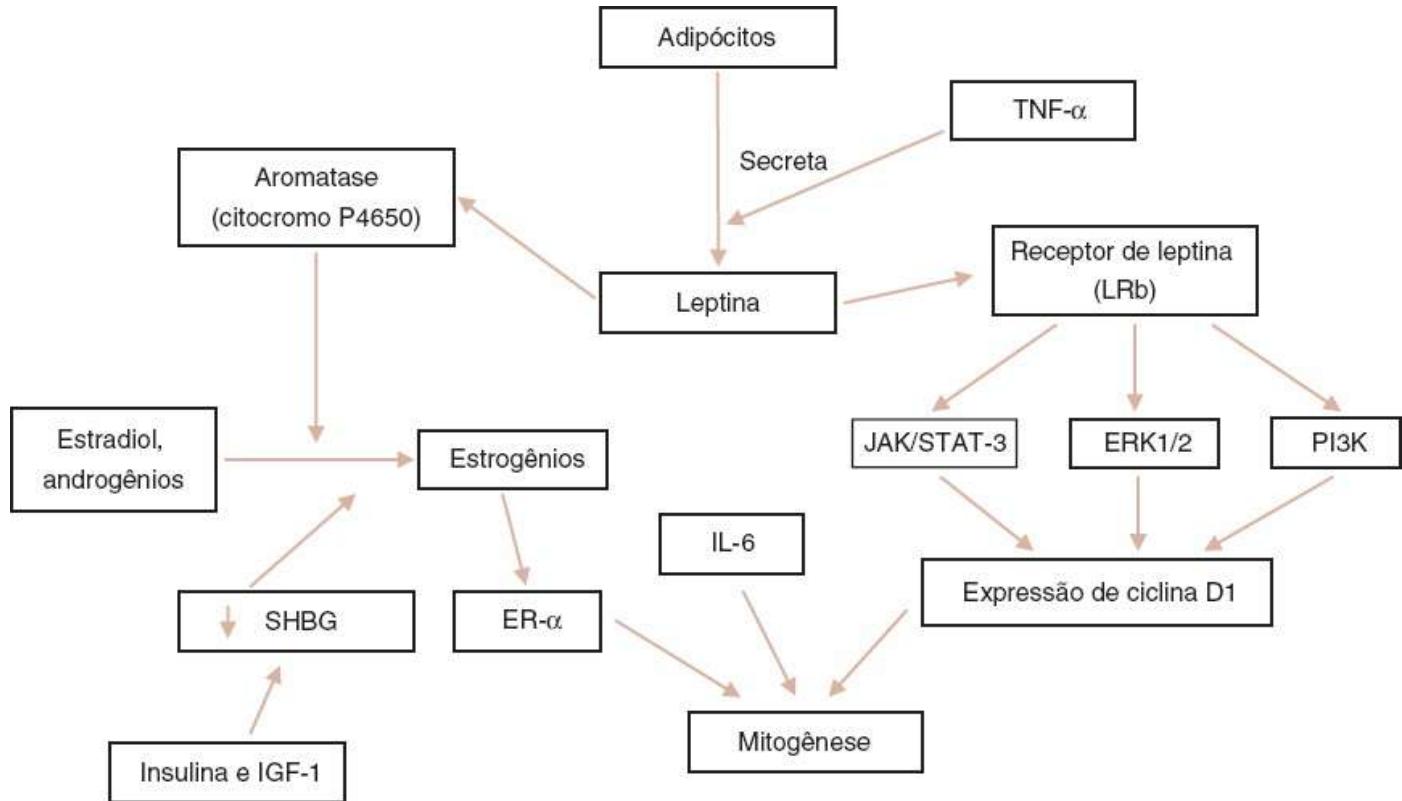


Figura 42.3 Possíveis ações da leptina na oncogênese. TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; ER- α : receptor estrogênico; IL-6: interleucina 6; LRb: receptor longo de leptina; JAK/STAT-3: quinase Janus de transdução de sinal e ativação de transcrição; ERK: quinase regulada por sinal extracelular; PI3K: quinase do fosfatidilinositol; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina.

Vários estudos epidemiológicos mostram correlação inversa entre níveis de adiponectina e alguns cânceres, principalmente endométrio, mama, próstata e colorretal.

De importância na gênese tumoral, a adiponectina tem ação antiproliferativa, por meio da inativação da MAPK-1 e 3 e da ERK-2 e ERK-1 (com redução da captação de glicose); pró-apoptótica, pela indução da expressão do Bax e diminuição do Bcl-2; e antiangiogênica, pela indução de apoptose em células endoteliais vasculares. A infusão de adiponectina inibe a proliferação endotelial e o crescimento de fibrossarcomas transplantados.

A adiponectina liga-se seletivamente a vários fatores de crescimento mitogênicos como fator de crescimento derivado de plaquetas-cadeias BB (PDGF-BB), fator d

crescimento de fibroblastos básico (bFGF) e fator de crescimento similar ao epidérmico ligante de heparina (HB-EGF), que induzem proliferação em vários tipos de células. Essa ação acontece no nível do pré-receptor, pois a adiponectina impede a ligação desses fatores com seus receptores celulares (Figura 42.4). A adiponectina pode inibir a ativação do fator nuclear kB (NF- κ B), um fator de transcrição que, em câncer de mama, regula para cima a expressão de VEGF.

A adiponectina inibe a produção de TNF- α em macrófagos e a ação dele em células endoteliais. O TNF- α é pró-apoptótico, e também estimula a biossíntese estrogênica e a angiogênese.

► Inflamação

Obesidade é um estado de inflamação crônica (de baixo grau), com vários mediadores envolvidos (TNF- α , várias interleucinas, incluindo IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10, proteína quimiotática para monócito [MCP-1], fator de transformação do crescimento beta [TGF- β], interferona- γ , proteína C reativa [PCR] e fatores da cascata do complemento). Esse estado pró-inflamatório seria um dos fatores de correlação da obesidade à oncogênese (Figura 42.5), mas, ao contrário de estados inflamatórios agudos, os estímulos para tal ativação não são bem conhecidos. Esse estado inflamatório de baixo grau também está envolvido no processo de envelhecimento e em várias doenças crônicas, incluindo DM2, aterosclerose e alguns cânceres. A fonte de TNF- α pode ser o tecido adiposo ou os macrófagos que residem nesse tecido.

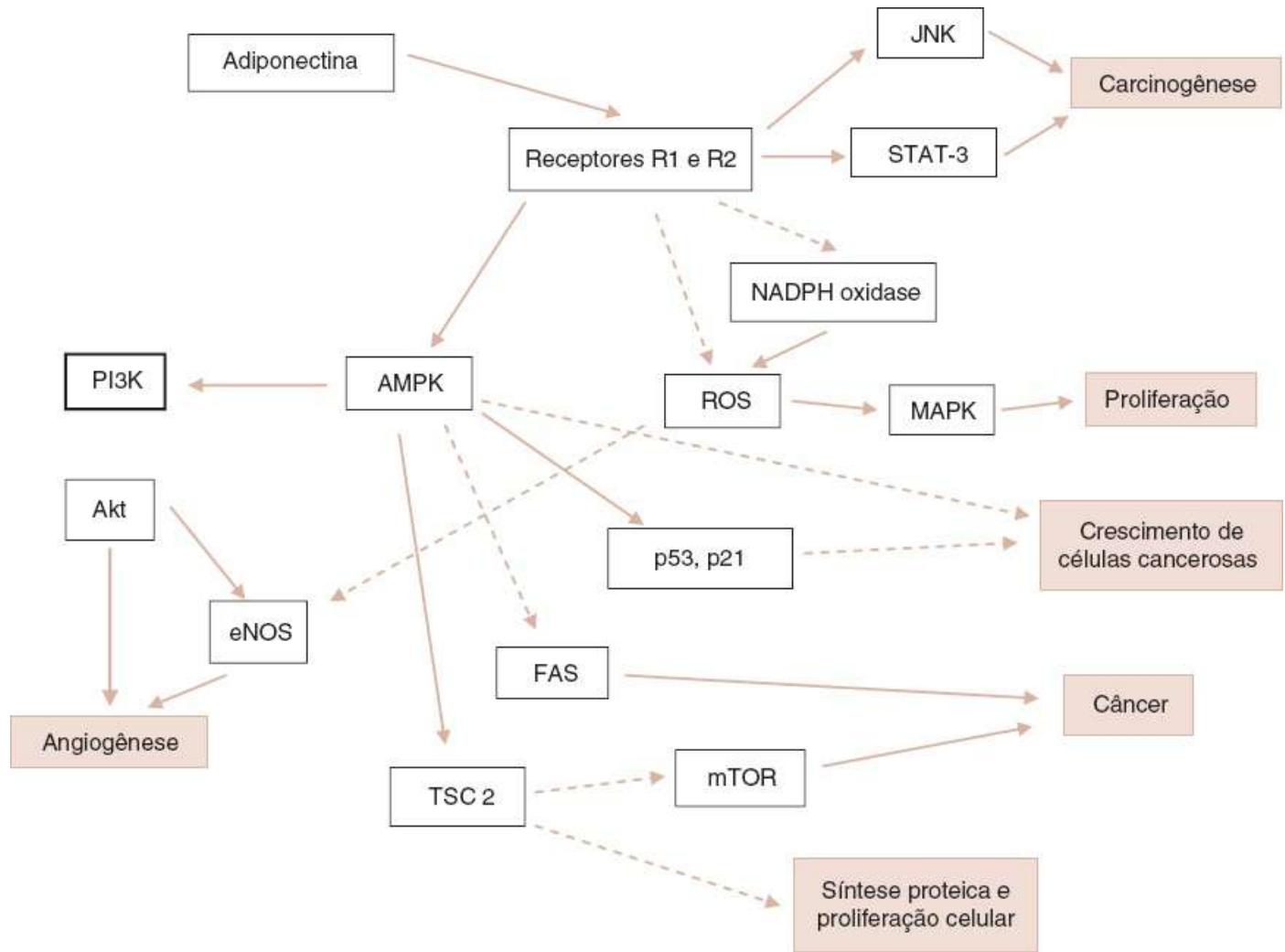


Figura 42.4 Ações da adiponectina na oncogênese. STAT-3: transdutor de sinal e ativador de transcrição; AMPK: quinase ativada por AMP (monofosfato de adenosina) PI3K: quinase do fosfatidilinositol 3; Akt: quinase do alvo da agarose; ROS: espécies reativas de oxigênio; eNOS: sintase endotelial de NO (óxido nítrico); MAPK: quinas de proteína ativada por mitógeno; mTOR: alvo mamário de rapamicina; FAS: sintase de ácido graxo.

Uma possível explicação para essa ação dos fatores inflamatórios seria a ativação do sistema do fator nuclear kB (NF- κ B), por meio da ativação do IKK- β . A inibição de IKK- β por altas doses de salicilato reverte a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e a dislipidemia em roedores obesos por sinalização da SI.

Apesar dessas evidências, ainda não existem dados epidemiológicos e biológicos convincentes para estabelecer relação inequívoca entre obesidade, inflamação e oncogênese.

► Estresse oxidativo

A obesidade diminui a atividade de antioxidantes protetores, mesmo na ausência de diabetes *melittus* (DM), tabagismo, dislipidemia doença renal ou hepática, além de aumentar o estresse oxidativo sistêmico. Essas ações são particularmente importantes em câncer renal.

Na pele de ratos obesos expostos à radiação UV há aumento de estresse oxidativo (expresso por altos níveis de NO e H₂O₂, lesão foto-oxidativa de lipídios e proteínas e depleção de enzimas de defesa como glutatona, catalase e glutatona peroxidase). O estresse oxidativo, originado desse modo, poderia mediar ativação de MAPK e NF-κB favorecendo o crescimento tumoral. Esse pode ser um mecanismo que explicaria a associação entre obesidade e melanoma maligno.

Peculiaridades em alguns cânceres

► Câncer de mama

Mulheres pré-menopausadas sintetizam estrogênios principalmente nos ovários. Após a menopausa essa síntese é feita em tecidos periféricos, principalmente tecido adiposo, mas também no próprio tecido mamário. Aromatases fazem essa conversão periférica de androgênios e estradiol a estrogênios.

Em câncer de mama a expressão e a função de 3 importantes receptores (ER – receptores estrogênicos, PR – receptores de progesterona e HER-2 – receptores para o fator de crescimento epidérmico humano) foram amplamente estabelecidas, tendo inclusive implicações terapêuticas.

São 2 os tipos principais de ER (ER-α e ER-β), sendo o ER-α responsável pelo aumento de proliferação celular e receptor usado para designar um tumor como ER+ ou ER-. Em mulheres obesas, o câncer de mama geralmente é ER-α+. O ER-β também liga estrogênio, e sua presença é relacionada com melhor prognóstico.

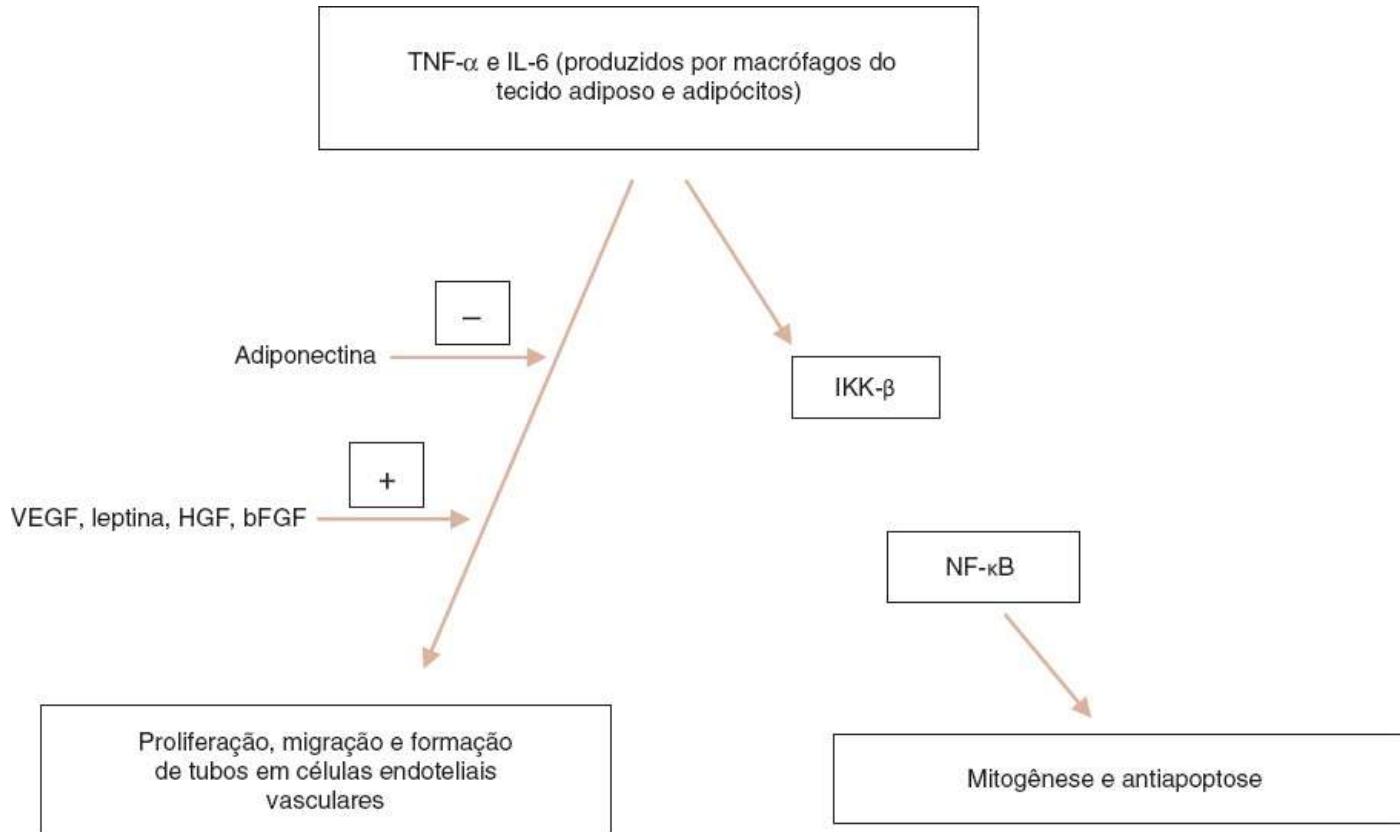


Figura 42.5 Relações entre mediadores inflamatórios e oncogênese. TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; VEGF: fator de crescimento endotelia vascular; HGF: fator de crescimento do hepatócito; bFGF: fator de crescimento do fibroblasto básico; IKK- β : quinase- β I kappa B; NF- κ B: fator nuclear κ B.

Vários estudos também mostram que em mulheres obesas pós-menopausadas existe prevalência maior de câncer PR+, assim como ER+. Não só o excesso de peso, mas também o total de peso ganho durante a vida adulta têm associação positiva de tumores ER+ e PR+.

Além das associações entre obesidade e câncer de mama, outros estudos mostram que a redução de peso (tanto por restrição calórica quanto por cirurgia) leva à diminuição dos níveis circulantes de estrogênios que pode estar associada a uma redução na incidência de câncer, como mostra um recente estudo.

Em mulheres obesas a produção de estrogênios também está estimulada no tecido adiposo mamário, e esse estrogênio estimula a oncogênese por difusão tecidual. As aromatases do tecido gorduroso mamário (responsáveis pela conversão tecidual de estrogênios) estão estimuladas pelos níveis elevados de leptina, assim como os níveis

reduzidos de adiponectina. Essa estimulação provavelmente ocorre devido à inibição do sistema de AMPK (quinase proteica ativada por AMP). Além de regular a função das aromatases, o sistema de AMPK também inibe a síntese proteica e a divisão celular, e sua inibição pelos altos níveis de leptina e baixos níveis de adiponectina seria outro fator a estimular a oncogênese.

Em biopsias de tecido mamário canceroso foi documentada a presença de receptor de leptina (ObR), e sua isoforma longa (ObRL) está superexpressa em câncer mamário comparando com tecido mamário normal e tumores benignos. A leptina também está superexpressa em tecidos tumorais, estando ausente ou em pequenas quantidades em tecido normal. Essa superexpressão pode estar relacionada com a gênese dos tumores e pode ser induzida por níveis elevados de insulina, estrogênios e IGF-1.

► Câncer de endométrio

O câncer de endométrio é o principal câncer ginecológico baixo, e sua incidência tem aumentado nos países da Europa e dos EUA, assim como em países em desenvolvimento. As taxas de incidência podem ser até 10 vezes maiores nessas regiões em comparação com países da África rural ou da Ásia. Esse incremento pode ter como principal fator o alarmante crescimento da obesidade nas populações ocidentais. Mudanças nas taxas de incidência desse câncer após industrialização da região ou migração de áreas de baixo risco para áreas de maior risco mostram que esse tipo de câncer tem fortes fatores de risco ambientais, não genéticos. Entre esses fatores, administração de estrogênio puro (sem progesterona), sedentarismo e obesidade são os principais. Em mulheres obesas, o risco de desenvolver câncer endometrial pode ser de 2 a 5 vezes maior que mulheres não obesas.

Hormônios endógenos têm uma importante participação no desenvolvimento de câncer endometrial, havendo associação do risco a maior exposição a estrogênios durante a vida (menarca precoce e menopausa tardia). Também existe relação com paridade e uso de hormônios exógenos para contracepção ou reposição pós-menopausa. Além dessas associações epidemiológicas, o risco também está associado à concentração plasmática de estrogênios, progesterona, androgênios, SHBG e insulina sugerindo como causa para associação de obesidade e risco de câncer endometrial a elevação dos níveis plasmáticos de estrogênios (aumento da produção periférica e

diminuição dos níveis de SHBG) e a hiperinsulinemia.

► Câncer de próstata

O câncer de próstata é o câncer mais diagnosticado em homens (excluindo os de pele), e é a segunda causa de morte por câncer (em homens) no mundo. Fatores de risco conhecidos para câncer prostático são idade, etnia e história familiar. Vários fatores são também considerados, ainda que sua importância não esteja clara, entre eles androgênios, consumo de gorduras poli-insaturadas, atividade física, inflamação e obesidade.

Os estudos epidemiológicos que associam excesso de peso e câncer de próstata mostram resultados diversos, alguns com associação positiva e outros sem associação. Em um artigo publicado no American Journal of Clinical Nutrition, os autores compilaram dados de aproximadamente 40 publicações, entre estudos de coorte e caso-controle. Coletivamente, esses dados mostram que IMC acima do normal está modestamente associado a um excesso de risco de desenvolver câncer prostático (razão de chances [RR] = 1,12; intervalo de confiança 95% [95% IC] 1,01 a 1,23). Aparentemente há um efeito protetor do tecido adiposo no desenvolvimento de tumores de baixo grau (18%), com um mais pronunciado efeito deletério em tumores de alto grau (29%).

Os possíveis mecanismos para essa associação são:

- Os efeitos excitatórios simpáticos da insulina (catecolaminas podem apresentar um efeito trófico no crescimento de células prostáticas)
- As alterações no metabolismo de hormônios sexuais (insulina suprime a produção hepática de SHBG, que resulta em aumento dos níveis de testosterona)
- A estimulação da proliferação das células prostáticas pelo IGF-1 (além dos efeitos mitogênicos e antiapoptóticos do IGF-1 em células prostáticas)
- Ação da insulina diretamente sobre os mecanismos de transdução (a insulina estimula por meio de seu receptor, a atividade da tirosinoquinase; que por sua vez aumenta a produção do AMP cíclico [cAMP], por meio da adenilciclase, o que induziria mitogêneses e antiapoptose)
- Dislipidemia (principalmente níveis baixos de HDL-colesterol) que estimularia a

- oxidação de LDL-colesterol com consequente aumento do cálcio intracelular e ativação da proteinoquinase C, levando à proliferação celular
- Inflamação crônica da obesidade, devido a possível aumento e progressão tumoral relacionados com citocinas inflamatórias.

Perspectivas

Apesar do conhecimento já acumulado nos últimos anos, as inter-relações de obesidade e câncer ainda precisam ser estudadas. Muitos fatores não estão plenamente equacionados, para alguns cânceres os dados são conflitantes e a presença de cofatores (p. ex., tabagismo e poluição ambiental) pode modificar os resultados esperados.

Novas pesquisas, epidemiológicas e experimentais, devem trazer mais luz a essas falhas de conhecimento e, para os próximos anos, deveremos ter conhecimento de mais estudos de intervenção, tanto em modificações de estilo de vida quanto em intervenções farmacêuticas (preventivas e terapêuticas) voltadas especificamente para vias metabólicas e receptores envolvidos nesse processo.

Bibliografia recomendada

- Ahn J, Schatzkin A, Lacey Jr JA, Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KE *et al.* Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med.* 2008; 167: 2091-100.
- American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Foundation Exper Report on Cancer and Obesity. 2007.
- Austin H, Austin JM, Partridge EE, Hatch KD, Shingleton HM. Endometrial cancer, obesity, and body fat distribution. *Cancer Res.* 1991; 51:568-72.
- Baird DT, Uno A, Melby JC. Adrenal secretion of androgens and oestrogens. *Endocrinol.* 1969; 45:135-6.
- Baquet CR, Horm JW, Gibbs T. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83(8):551-7.
- Bouloumié A, Drexler HC, Lafontan *Met al.* Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res.* 1998; 83: 1059-66.
- Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky *Met al.* Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(8):2476-81.

- Bray GA. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J Nutr.* 2002; 132(Suppl 11):3451s-5s.
- Buckbinder L, Talbott R, Velasco-Miguel S *et al.* Induction of the growth inhibitor IGF-binding protein 3 by p53. *Nature.* 1995; 377: 646-9.
- Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med.* 2005; 11(2):183-90.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(8):579-91.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 2003; 348:1625-38.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM *et al.* Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med.* 1999; 341:1097-105.
- Cancer G (ed.). Cancer. In: G. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research; 1997. p. 36-52.
- Chang S, Hursting SD, Contois JH *et al.* Leptin and prostate cancer. *Prostate.* 2001; 46:62-7.
- Christou NY *et al.* Bariatric surgery reduces cancer risk in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2008; 4:691-5.
- Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. IARC Sci. Publ. 1993. 1-806. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- 15th Congress of the European Cancer Organization (ECCO 15) and the 34th European Society for Medical Oncology (34th ESMO) Multidisciplinary Congress: Abstract 327. 24 Set 2009.
- Corradetti MN, Inoki K, Bardeesy *et al.* Regulation of the TSC pathway by LKB1 provides evidence of a molecular link between tuberous sclerosis complex and Peutz-Jeghers syndrome. *Genes & Development.* 2004; 18:1533-8.
- Cox ME, Gleave ME, Zakikhani M, Bell RH, Piura E, Vickers *et al.* Insulin receptor expression by human prostate cancers. *Prostate.* 2009; 69:33-40.
- Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, Talamini R, Franceschi S, Trichopoulos *et al.* Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(3):1160-3.
- Dieudonne MN, Bussiere M, Santos E, Leneveu MC, Giudicelli Y, Pecquery R. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7

- breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 345(1):271-9.
- Dunn JE. Cancer epidemiology in populations of the United States – with emphasis on Hawaii and California – and Japan. *Cancer Res.* 1975; 35:3240-5.
- Dunn SE, Ehrlich M, Sharp NJ *et al.* A dominant negative mutant of the insulin-like growth factor-I receptor inhibits the adhesion, invasion, and metastasis of breast cancer. *Cancer Research.* 1998; 58:3353-61.
- Dunn SE, Kari FW, French J *et al.* Dietary restriction reduces insulin-like growth factor I levels, which modulates apoptosis, cell proliferation and tumor progression in p53-deficient mice. *Cancer Res.* 1997; 57:4667-72.
- Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, Huschmand A, Heyl W. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2000; 7:227-42.
- Fenton JI, Hord NG, Lavigne JA *et al.* Leptin, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor-2 are mitogens in ApcMin/+ but not Apc+/+ colonic epithelial cell lines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14:1646-52.
- Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue – an update. *Horm Metab Res.* 2007; 39(5): 314-21.
- Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A *et al.* The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem.* 2008; 114:23-37.
- Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Ross RK, Yu MC. Lipid peroxidation: novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control.* 2002; 13(3):287-93.
- Garofalo C, Koda M, Cascio S, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Golaszewska *et al.* Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Res.* 2006; 12:1447-53.
- Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology.* 2005; 65(6):1168-72.
- Grady D, Ernster VL. Endometrial cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni FJ, (eds.) *Cancer epidemiology and prevention.* New York: Oxford University Press; 1996. p. 1058-89.
- Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst (Bethesda).* 1968; 40:43-68.
- Hanumanthappa Nandeesha. Insulin: a novel agent in the pathogenesis of prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 2009; 41:267-72.
- Hjartåker A, Langseth H, Weiderpass E. Obesity and diabetes epidemics: cancer

- repercussions. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 630:72-93.
- Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy. In: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Humans, editores. IARC Monographs. 1999; 72:1660. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259(5091):87-91.
- Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci.* 2006; 11:1388-413.
- Hsing AW, Sakoda LC, Chua Jr SC. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(Suppl): 843S-57S.
- Hursting SD, Lashinger LM, Rogers CJ, Colbert LH, Nunez NP, Perkins SN. Reducing the weight of cancer: mechanistic targets for breaking the obesity carcinogenesis link. *Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008; 22(4):659-69.
- Irigaray P, Newby JA, Lacomme S, Belpomme D. Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link. *Biomed Pharmacother.* 2007; 61:665-78.
- Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10:4325-31.
- Jackson AL, Loeb LA. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat Res.* 2001; 477:7-21.
- Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974; 39:1020-4.
- Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11:1531-43.
- Katiyar SK, Meeran SM. Obesity increases the risk of UV radiation-induced oxidative stress and activation of MAPK and NFκB signaling. *Free Radic Biol Med.* 2007; 42(2):299-310.
- Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer.* 2006; 94:1221-5.
- Komninos D, Ayonote A, Richie JP, Rigas B. Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003; 228:396-405.
- LeRoith D, Baserga R, Helman *et al.* Insulin-like growth factors and cancer. *Ann Intern Med.* 1995; 122:54-9.
- Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002; 80(2):175.

- Maeso Fortuny MC, Brito Díaz B, Cabrera de Leon A. Leptin, estrogens and cancer. *Mini Rev Med Chem*. 2006; 6:897-907. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga
- Mantzoros C, Petridou E, Dessypris *et al.* Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(3):1102-7.
- Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y *et al.* Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2003; 9(15):5699-704.
- Mollerstrom G, Carlstrom K, Lagrelius A, Einhorn N. Is there an altered steroid profile in patients with endometrial carcinoma? *Cancer (Phila)*. 1993; 72:173-81.
- Omoto Y, Kobayashi S, Inoue S, Ogawa S, Toyama T, Yamashita H *et al.* Evaluation of oestrogen receptor β wild-type and variant protein expression, and relationship with clinicopathological factors in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2002; 38:380-6.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y *et al.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100:2473-6.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J (eds.). *Cancer incidence in five continents*. IARC Scientific Publication. 1997; 7(143):1-1240. Lyon, France International Agency for Research on Cancer.
- Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z *et al.* Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(3):993-7.
- Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer*. 1993; 55:891-903.
- Pollak MN, Chapman JW, Sheperd *et al.* Insulin resistance, estimated by serum peptide-C level, is associated with reduced eventfree survival for postmenopausal women in NCIC CTG MA. 14 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2000; 18(24):524.
- Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA *et al.* Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst (Bethesda)*. 1996; 88: 1127-35.
- Renehan AG. Hormones, growth factors and tumor growth. Hay I, Wass JA, editors *Clinical endocrine Oncology*, 2nd edition. Oxford: Oxford University; 2008.
- Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem*. 2008; 114(1):71-83.

- Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW *et al.* Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer*. 2009; 126:692-702.
- Renehan AG, Tyson M, Egger *Met al.* Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371:569-78.
- Resnicoff M, Abraham D, Yutanawiboonchai W *et al.* The insulinlike growth factor I receptor protects tumor cells from apoptosis *in vivo*. *Cancer Res*. 1995; 55:2463-9.
- Rose DP, Komminou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev*. 2004; 5(3):153-65.
- Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med*. 1996; 335 640-9.
- Saglam K, Aydur E, Yilmaz M *et al.* Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *J Urol*. 2003; 169:1308-11.
- Samanic C, Chow WH, Gridley G *et al.* Relation of body mass index to cancer in 362,552 swedish men. *Cancer Causes Control*. 2006; 17:901-9.
- Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:1635-8.
- Shaw RJ, Bardeesy N, Manning BD *et al.* The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling. *Cancer Cell*. 2004; 6:91-9.
- Shaw RJ, Kosmatka M, Bardeesy N *et al.* The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP activated quinase and regulates apoptosis in response to energy stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101:3329-35.
- Singh P, Dai B, Yallampalli U *et al.* Proliferation and differentiation of a human colon cancer cell line (CaCo2) is associated with significant changes in the expression and secretion of insulin-like growth factor (IGF) IGF-II and IGF-binding protein-4: role of IGF-II. *Endocrinology*. 1996; 137:1764-74.
- Stattin P, Lukanova A, Biessy C *et al.* Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer*. 2004; 109:149-52.
- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990; 17(4):337-47.
- Stevens J, Cai J, Pamuk ER *et al.* The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*. 1998; 338:1-7.
- Takahashi K, Suzuki K. Association of insulin-like growth factor I-induced DNA synthesis with phosphorylation and nuclear exclusion of p53 in human breast cancer MCF-7 cells. *Int J Cancer*. 1993; 55:453-8.

- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(10):772-83.
- Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2003; 5(5):239-47.
- Troisi R, Potischman N, Hoover RN, Siiteri P, Brinton LA. Insulin and endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 1997; 146:476-82.
- Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*. 2007; 14(2):189-206.
- Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(22):1688-94.
- Weight control and physical activity. In: Vaino H, Bianchini F (eds.), IARC Handbook for cancer prevention. Lyon (França): IARC Press; 2002 Vol. 6. p. 1-315.
- Weiss NS, Hill DA. Postmenopausal estrogens and progestogens and the incidence of gynecologic cancer. *Maturitas*. 1996; 23:235-9.
- Yakar S, Leroith D, Brodt P. The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: lessons from animal models. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005; 16:407-20.

Síndrome dos Ovários Policísticos e Obesidade

Cristiano Roberto Grimaldi Barcellos, José Antonio Miguel Marcondes,
Michelle Patrocínio Rocha e Wagner Silva Dantas

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) foi descrita inicialmente por Stein e Leventhal, em 1935, que observaram associação entre amenorreia, hirsutismo e obesidade com ovários de aspecto policístico. Estes apresentavam volume aumentado bilateralmente, com cápsulas espessadas e esbranquiçadas, múltiplos cistos de localização preferencialmente subcapsular e estroma denso e hipertrófico, decorrente de um processo de luteinização deste.

Em seguida, a heterogeneidade dos achados histológicos e das características clínicas levou à adoção do termo “síndrome dos ovários policísticos”. Com o surgimento de novas técnicas de investigação, o que antes era um diagnóstico fundamentado apenas em manifestações clínicas e anatômicas passou a incorporar critérios bioquímicos e ultrassonográficos.

A SOP é uma das endocrinopatias mais comuns, afetando entre 6 e 10% das mulheres adultas jovens. Hoje é considerada uma síndrome heterogênea, caracterizada pela disfunção menstrual e pelo excesso androgênico, bioquímico (hiperandrogenemia) ou clínico (hiperandrogenismo), bem como por um transtorno metabólico complexo, com aumento de risco para diabetes *mellitus* (DM), doença cardiovascular (DCV) e câncer de endométrio. Acredita-se que a resistência à insulina (RI) possa ser o elo entre o aumento do risco cardiovascular (RCV) e a síndrome.

Na descrição inicial da síndrome, 4 das 7 pacientes apresentavam obesidade. Essa incidência aumentada é variável de acordo com a população estudada. Na americana,

aproximadamente 70% das pacientes são obesas. Na casuística do Ambulatório de Hirsutismo do Hospital das Clínicas de São Paulo, observamos que 36% das pacientes eram obesas, enquanto 27% apresentavam sobrepeso e 37% apresentavam índice de massa corporal (IMC) normal. Apesar de ter sido observada incidência de obesidade menor nas nossas pacientes quando comparada à casuística americana, ainda é maior que a incidência observada na população brasileira.

As manifestações clínicas diversas apresentadas por diferentes grupos étnicos também podem ser decorrentes de prevalência diferente da obesidade em cada população. Em geral, está presente a obesidade do tipo androide, a qual pode ser detectada clinicamente pela medida da circunferência abdominal ou pela relação entre a circunferência da cintura e do quadril (RCQ). Uma circunferência abdominal maior que 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, bem como uma RCQ maior que 0,95 para homens ou 0,85 para mulheres confere risco significativo de RI e anormalidades metabólicas em indivíduos com IMC entre 25,0 e 34,9 kg/m².

A função ovariana na mulher adulta na faixa reprodutiva é decorrente de uma integração sinérgica entre o hipotálamo, a hipófise e o ovário, caracterizada por secreção cíclica de gonadotrofinas. Tanto o hormônio luteinizante (LH) quanto o foliculoestimulante (FSH) apresentam secreção pulsátil, estando sob controle de um gerador de pulsos hipotalâmico, responsável pela secreção do hormônio hipotalâmico liberador de gonadotrofinas (GnRH). Fatores circulantes, como esteroides sexuais (estrogênios e androgênios), insulina e leptina, entre outros, modulam a sensibilidade da hipófise ao GnRH. O ciclo menstrual da mulher é resultante dessa interação entre GnRH e fatores circulantes. Na fase folicular, ocorre a maturação dos folículos ovarianos, culminando com a seleção, por mecanismos desconhecidos, de um folículo destinado à ovulação.

A estrutura anatômica do ovário é composta pelo estroma ovariano, que, em situações específicas, pode produzir hormônios, e pelo folículo ovariano, o qual apresenta uma camada interna de células, a granulosa, e uma camada externa, a teca. A esteroidogênese ovariana é realizada nestas células, de acordo com a teoria das 2 células (Figura 43.1). Sob estímulo do LH, as células da teca convertem o colesterol em pregnenolona, reação limite da esteroidogênese. A pregnenolona, por ação das enzimas específicas, é convertida em androstenediona. Esta se difunde para as células

da granulosa, nas quais, por ação do FSH, é convertida em estrogênio. Vários fatores podem modular esse processo de síntese, entre os quais, a insulina. Por ação no citocromo P450c17, a insulina acelera a esteroidogênese nas células da teca, favorecendo a síntese da androstenediona. Em condições normais, apenas uma pequena fração da androstenediona é convertida em testosterona, por ação da enzima 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase (17 β -HSD).

Na SOP, ocorre perda da ciclicidade da secreção das gonadotrofinas, que passa a ser acíclica e contínua. Observam-se aumento da concentração do LH e diminuição da concentração do FSH. Esse perfil de gonadotrofinas pode ser resultante tanto de aumento da atividade do gerador de pulsos do GnRH, como pela modulação da resposta da hipófise ao GnRH por estrogênio. Como consequência dessa perda de ciclicidade, a seleção de um único folículo deixa de ocorrer, possibilitando que vários se desenvolvam. O aumento da concentração de LH estimula a esteroidogênese, o que acarreta maior síntese de androgênios, enquanto a diminuição da concentração de FSH limita a conversão da androstenediona em estrogênio. Entretanto, por um efeito de massa, uma vez que existe maior quantidade de folículos em diferentes estágios de maturação, pode ocorrer aumento da síntese de estrogênios, fechando assim um círculo vicioso (Figura 43.2).

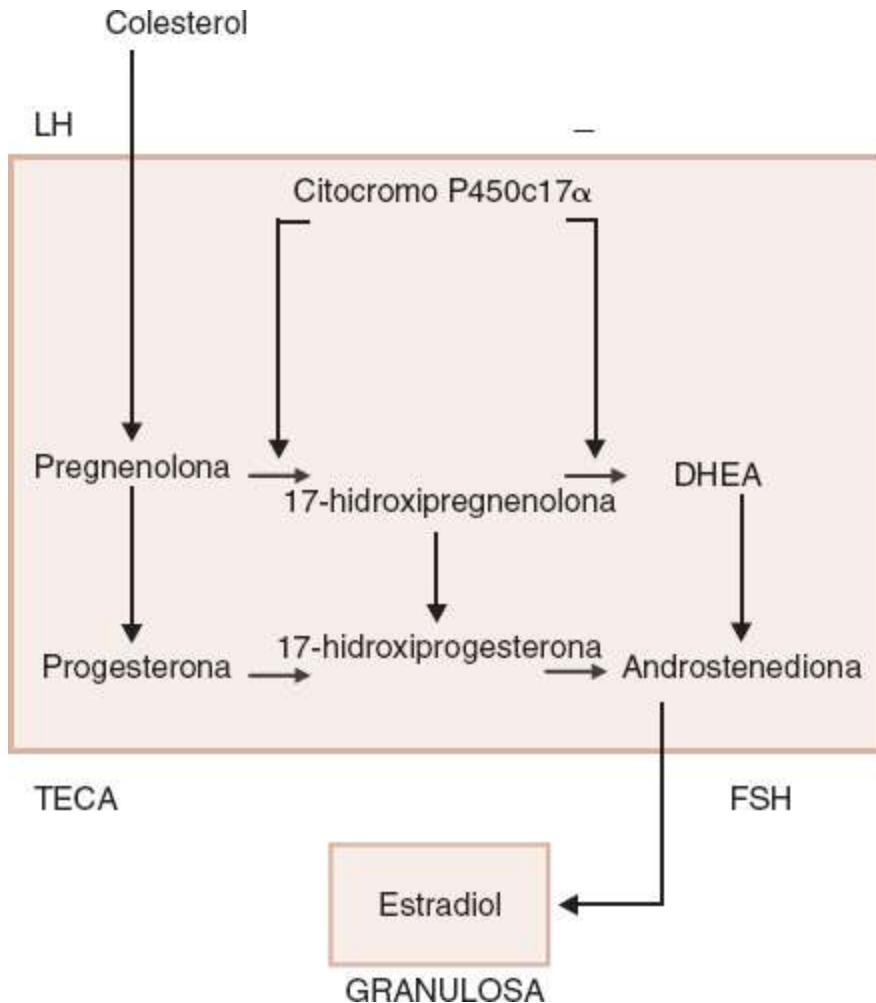


Figura 43.2 Fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos. Um aumento da atividade de pulsos do GnRH hipotalâmico estimula a hipófise a secretar maior quantidade de hormônio luteinizante (LH) e menor de hormônio foliculoestimulante (FSH). Essa alteração da relação LH/FSH estimula a síntese de androgênios pelo ovário, testosterona e androstenediona. No tecido adiposo, estes androgênios são convertidos em estrona, a qual aumenta a atividade de pulsos do GnRH e sensibiliza a hipófise para este hormônio liberador. A adrenal pode contribuir para o *pool* de androgênios. Tanto a adrenal como o ovário podem apresentar aumento da síntese dos esteroides por ação da insulina.

Uma característica da SOP é diminuição seletiva da sensibilidade à insulina (SI) tanto no músculo como no tecido adiposo, mas não no fígado, o que caracteriza um estado de RI. Embora não existam estudos populacionais que possibilitem caracterizar a prevalência de RI em pacientes com a síndrome, estima-se que ocorra em 25 a 50% das pacientes não obesas e em mais de 75% das obesas. Em virtude da elevação do

RCV, pode ser um fator agravante da síndrome. Por estimular o citocromo P450c17, pode agravar a hiperandrogenemia e suas consequências, e, como resultado, a síntese de androgênios, tanto no ovário como na adrenal.

Critérios diagnósticos

Uma variedade de combinação de sinais e sintomas é a regra em pacientes portadoras da síndrome, decorrentes da hiperandrogenemia (hirsutismo, acne e alopecia androgênica), da aciclicidade da secreção das gonadotrofinas (disfunção menstrual, anovulação, infertilidade e ovários policísticos) e da RI (distúrbio metabólico e risco cardiovascular). É importante salientar que a síndrome é um diagnóstico de exclusão, por isso nenhum dos sintomas ou sinais comumente encontrados em pacientes com a síndrome é suficiente para seu diagnóstico. Da mesma maneira, por sua especificidade, devem ser descartadas todas as etiologias que possam mimetizá-la, entre as quais a disfunção tireoidiana, os tumores virilizantes, a forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita, a síndrome de Cushing e a hiperprolactinemia.

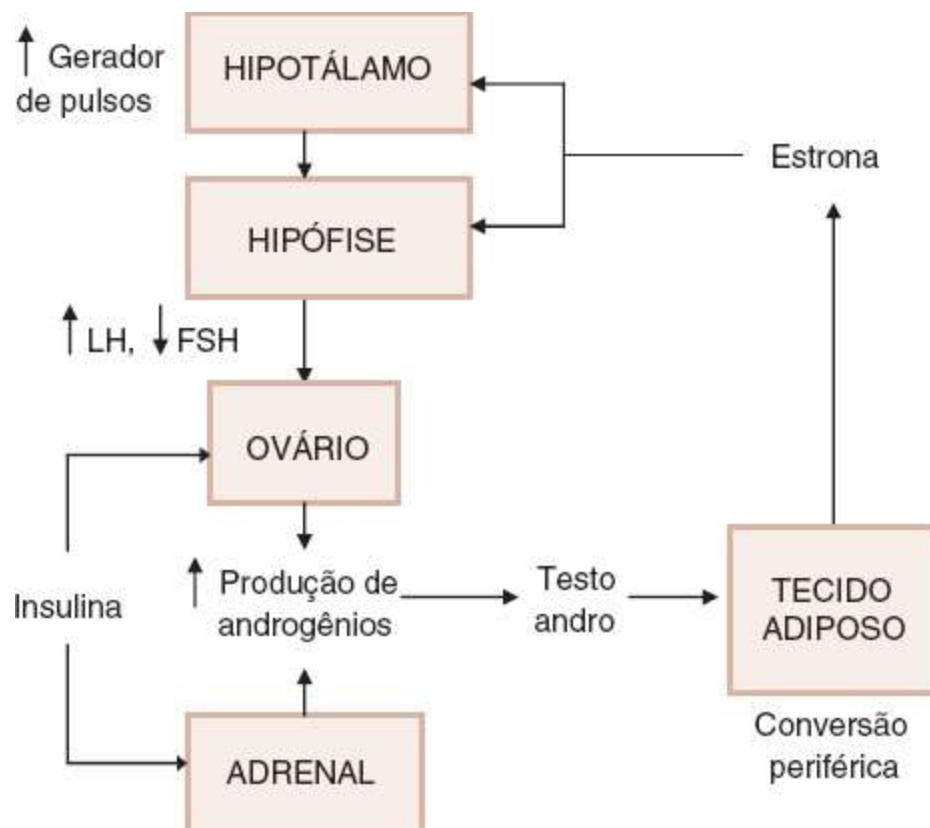


Figura 43.1 A esteroidogênese ovariana, de acordo com a teoria da das duas células.

A síntese dos androgênios se faz nas células da teca do folículo ovariano, enquanto a conversão da androstenediona em estradiol se faz nas células da granulosa. O hormônio luteinizante (LH) estimula a reação limite da esteroidogênese ovariana, a conversão do colesterol em pregnenolona, enquanto o hormônio foliculoestimulante (FSH) estimula uma enzima aromatase, favorecendo a conversão de androstenediona em estradiol. De acordo com sua concentração, a insulina pode agir sobre o citocromo P450c17α adrenal e ovariano, estimulando a esteroidogênese. DHEA: desidroepandrosterona.

Conceitualmente, a SOP pode ser considerada a consequência de um quadro de disfunção ovariana crônica hiperandrogênica, definida disfunção menstrual ou ovários policísticos e evidências de excesso androgênico, clínica (hiperandrogenismo) ou laboratorial (hiperandrogenemia), sem causa aparente. Três consensos procuraram estabelecer critérios diagnósticos mediante a combinação de suas manifestações mais frequentes (Tabela 43.1).

Durante muito tempo, discutiu-se se o ovário policístico ao ultrassom deveria ser considerado critério diagnóstico isolado para a síndrome. Ele é caracterizado por 12 ou mais folículos em cada ovário, com < 10 mm de diâmetro e/ou aumento do volume ovariano ($> 10 \text{ cm}^3$), podendo ser uni ou bilateral. A avaliação ultrassonográfica deve ser realizada em pacientes sem uso de medicação, principalmente contraceptivo hormonal oral, preferencialmente por via endovaginal, na fase folicular do ciclo menstrual. Quando realizado aleatoriamente, deve ser repetido se houver folículo $> 10 \text{ mm}$ ou corpo lúteo. Entretanto, ovários com morfologia policística podem ser encontrados em 20 a 45% das mulheres normais, as quais podem apresentar alterações hormonais leves e SI intermediária entre a encontrada em mulheres normais e portadoras da síndrome. Entretanto, não apresentam maior incidência de infertilidade quando comparadas a mulheres normais.

Tabela 43.1 Consensos sobre o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos: National Institute of Health (1990), Rotterdam (2003) e diretrizes da Androgen Excess Society (2006).

National Institute of Health (NIH) Presença de 2 critérios: Anovulação crônica Hiperandrogenismo e/ou	Consenso de Rotterdam: Presença de 2 ou 3 critérios: Anovulação crônica Hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia Ovários policísticos	Androgen Excess Society (AES) Presença de 2 critérios: Hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia
--	---	---

hiperandrogenemia Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo	EXCLUSÃO DE OUTRAS CAUSAS DE Hiperandrogenismo	Anovulação crônica e/ou ovários policísticos Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo
---	--	--

Impacto da obesidade

Os diferentes fenótipos observados em pacientes com a síndrome podem ser decorrentes de suscetibilidade genética de acordo com a raça estudada, da RI ou da obesidade. De fato, a obesidade, quando presente em mulheres sem a síndrome, pode acompanhar alterações clínicas e laboratoriais semelhantes às encontradas em pacientes com a síndrome.

Embora existam poucos estudos populacionais comparando características de mulheres normais com e sem obesidade, a incidência de distúrbio menstrual em mulheres normais aumenta com a elevação do IMC, sendo, em geral, reversível com a perda de peso. A razão da incidência maior de distúrbio menstrual em obesas não é clara, mas possivelmente se relaciona com a diminuição da SI.

De fato, embora a glicemia de jejum não se altere, a concentração de insulina e o valor do HOMA-IR (modelo homeostático de RI) são maiores nas mulheres obesas demonstrando piora da SI de acordo com o aumento do IMC. A piora da SI se reflete tanto em maior incidência de intolerância a hidratos de carbono como na prevalência de dislipidemia, sendo comum o achado de concentração menor de HDL-colesterol e maior de triglicerídos (TG), sem alteração nas concentrações de colesterol total e LDL-colesterol. Esse é o perfil lipídico comumente encontrado nas síndromes de RI.

Provavelmente o parâmetro que melhor reflete a piora da SI na obesidade seja a concentração da globulina ligadora dos esteroides sexuais, a SHBG. Esta proteína é sintetizada pelo fígado, e os androgênios e a insulina reduzem a sua síntese enquanto o hormônio tireoidiano (HT) a aumenta. Em mulheres obesas, a sua concentração está reduzida. Com relação a androgênios, estradiol e gonadotrofinas, observa-se apenas um aumento discreto da concentração de testosterona livre.

À semelhança de mulheres hígidas, a obesidade pode influenciar as características clínicas, hormonais e metabólicas das pacientes com SOP.

Em nossa casuística, observamos que a obesidade interfere no padrão menstrual de pacientes com a síndrome. Houve um predomínio de espaniomenorreia entre as

portadoras de IMC normal, enquanto nas pacientes com obesidade grau 3 (IMC ≥ 40 kg/m²) foi observado predomínio de amenorreia, considerada um tipo mais importante de disfunção menstrual.

Com relação ao hiperandrogenismo, o impacto da obesidade em pacientes com SOP é controverso. Com relação à acne, há relatos de que o IMC não exerce nenhum tipo de influência, exceto um estudo no qual se observou maior prevalência de acne de acordo com o aumento do IMC. Nessa casuística, a prevalência de acne nos grupos de pacientes com IMC normal, sobre peso e obesidade foi de 12,5, 33,3 e 54,2%, respectivamente. Com relação ao hirsutismo, parece não ser influenciado pela obesidade.

Uma das características da SOP é o aumento da concentração de LH, decorrente de maior atividade do gerador de pulsos de GnRH. Em pacientes com a síndrome, a obesidade reduz a concentração dessa gonadotrofina, resultando em uma relação LH/FSH < 2. Existem evidências de que a leptina, uma adipocina secretada pelo tecido adiposo, seja responsável por essa alteração do padrão de secreção de LH. A leptina inibe a frequência e a amplitude dos pulsos do GnRH e, consequentemente, do LH. A elevação das concentrações de leptina na SOP não foi universalmente documentada, quando comparadas pacientes com a síndrome e mulheres normais com IMC pareado.

A obesidade também se associa à redução da SHBG em pacientes com a síndrome. Como consequência, ocorre aumento da fração livre da testosterona, uma vez que o hormônio é carreado pela SHBG.

Conforme mencionado, as pacientes com SOP apresentam maior prevalência de fatores de RCV quando comparadas a mulheres sem a síndrome, com um impacto significativo da obesidade sobre esses fatores, como SI, distúrbio metabólico e hipertensão arterial (HA). Em nossa casuística, observamos que os níveis de pressão arterial (PA), tanto sistólica como diastólica, nas pacientes com a síndrome, são mais elevados quanto maior o IMC, de acordo com o relatado na literatura.

Embora a SI esteja reduzida mesmo em pacientes com a síndrome com IMC normal, observa-se um impacto significativo da SOP sobre esse parâmetro. Em um estudo, avaliamos a SI em 2 grupos de pacientes com SOP: um deles composto por portadoras de IMC normal e o outro por obesas. Este estudo também contou com grupo-controle composto por mulheres sem a síndrome e pareadas para o IMC. Todas as participantes

apresentavam tolerância normal à glicose e níveis normais de PA. O parâmetro para avaliação da SI neste trabalho foi o HOMA-IR (Figura 43.3). Observamos elevação do valor do índice no grupo de pacientes com SOP e obesidade quando comparado com o grupo de pacientes com SOP e IMC normal, todavia o impacto provocado pela obesidade nas pacientes com SOP foi maior do que o causado nas mulheres sem a síndrome. Observamos também que as pacientes com SOP e IMC normal apresentaram grau de RI semelhante às mulheres obesas sem a síndrome, demonstrando o papel equivalente da SOP e a obesidade sobre essa anormalidade metabólica.

O impacto da obesidade sobre o distúrbio metabólico pode ser observado em 3 estudos que realizamos cujos resultados são semelhantes aos da literatura. Avaliamos a prevalência de distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono (glicemia de jejum alterada [GJA], intolerância à glicose e diabetes tipo 2 [DM2]) em pacientes com SOP, utilizando-se a glicemia de jejum (GJ) e a glicemia aos 120 min após sobrecarga de 75 g de glicose (G120) no teste de tolerância oral a esta. Nesse estudo, o critério de normalidade empregado para a GJ foi o da American Diabetes Association ($GJ < 100 \text{ mg/dL}$) e para a G120 foi o da Organização Mundial da Saúde ($< 140 \text{ mg/dL}$). As pacientes foram subdivididas em 3 grupos de acordo com o IMC: portadoras de IMC normal, sobrepeso e obesas. Conforme mostrado na Figura 43.4, a prevalência de intolerância aos hidratos de carbono foi progressivamente maior com o aumento do IMC, independentemente do critério diagnóstico empregado. Uma das conclusões desse estudo foi que todas as pacientes com SOP devem ser submetidas ao teste de tolerância oral à glicose, uma vez que o método se mostrou mais sensível do que a GJ na detecção dos distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono.

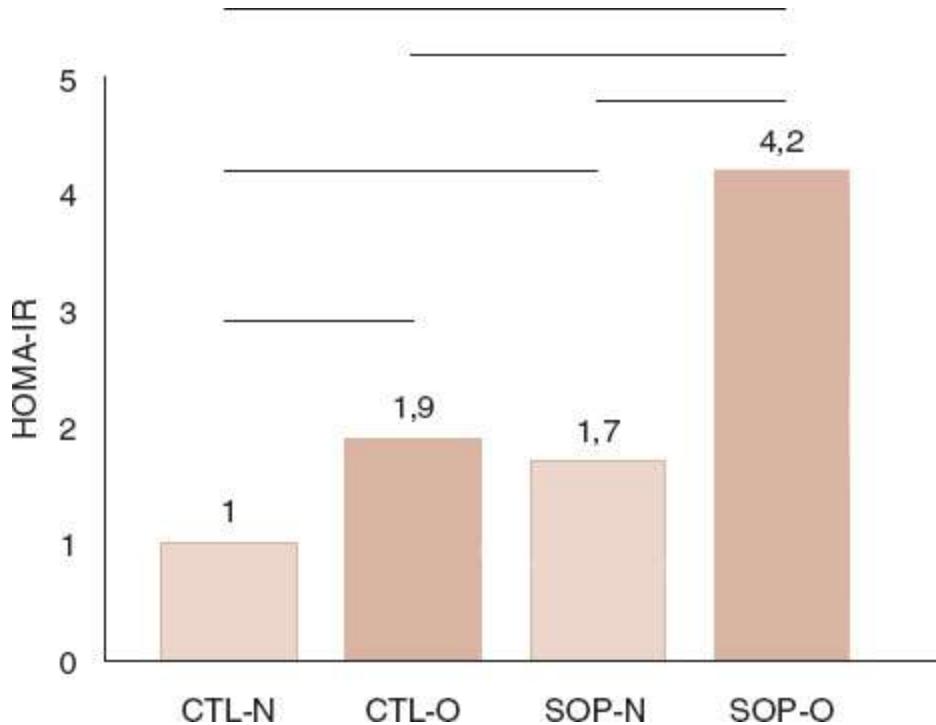


Figura 43.3 Valores do índice de resistência à insulina HOMA-IR em mulheres-controle normais (CTL) e pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP) com índice de massa corporal (IMC) normal (N) e obeso (O). As barra horizontais indicam diferença significativa ($p < 0,05$).

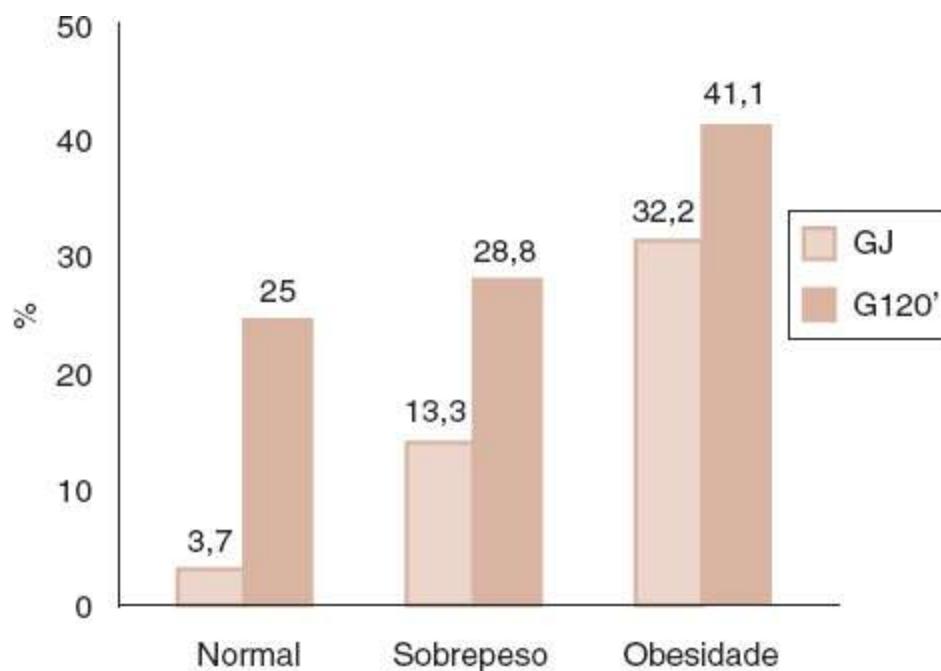


Figura 43.4 Prevalência de distúrbios do metabolismo dos carboidratos em mulheres normais e pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos de acordo com o

índice de massa corporal, utilizando-se como critério diagnóstico a glicemia de jejum (GJ; ≥ 100 mg/dL) e a glicemia aos 120 min (GJ 120') do teste de tolerância oral à glicose (> 140 mg/dL).

Observamos também um impacto significativo do IMC na prevalência de dislipidemia, considerando como portadora a paciente que apresentasse pelo menos 1 das 3 alterações: LDL-c ≥ 130 mg/dL, HDL-c < 50 mg/dL e TG ≥ 150 mg/dL. A prevalência nas pacientes com IMC normal, sobrepeso e obesidade foi de 40, 70 e 91%, respectivamente. A anormalidade mais frequente foi a concentração de HDL-c < 50 mg/dL.

Considerando o aumento da prevalência de distúrbio metabólico nas pacientes obesas com a síndrome, é de se esperar também um aumento da prevalência da síndrome metabólica (SM). Nós a avaliamos em estudo realizado na cidade de São Paulo. Por meio de uma modificação do critério do NCEP-ATP III (adoção da G12 em vez da GJ), observamos um impacto significativo do IMC na prevalência de SM (Figura 43.5). No estudo, a circunferência abdominal superior a 88 cm foi considerada um dos melhores preditores para a SM.

Risco cardiovascular

Como mencionado, a SOP agrega vários fatores de RCV, como RI, obesidade intollerância a hidratos de carbono, perfil lipídico desfavorável e hipertensão arterial sistêmica (HAS), entre outros, bem como maiores concentrações de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6) que promovem redução da SI e estimulam o processo de aterogênese.

De fato, estudos retrospectivos indicam uma associação entre SOP e comprometimento do leito vascular. Em um estudo clássico publicado em 1992, demonstrou-se que mulheres portadoras de ovários com morfologia policística apresentavam maior prevalência de HAS e DM, com aumento do risco relativo para infarto agudo do miocárdio da ordem de 7 vezes. Em outro estudo, que avaliou parâmetros ecocardiográficos, observou-se que as pacientes com SOP apresentaram aumento de massa do ventrículo esquerdo em relação a mulheres sem a síndrome. De acordo com esses dados, há um relato de que mulheres com ovários policísticos

detectados com ultrassonografia (US) apresentam maior extensão de doença arterial coronariana (DAC) quando submetidas a cateterismo cardíaco. Esse achado foi demonstrado também naquelas no período pós-menopausa com histórico de irregularidade menstrual e hiperandrogenemia (característicos da SOP).

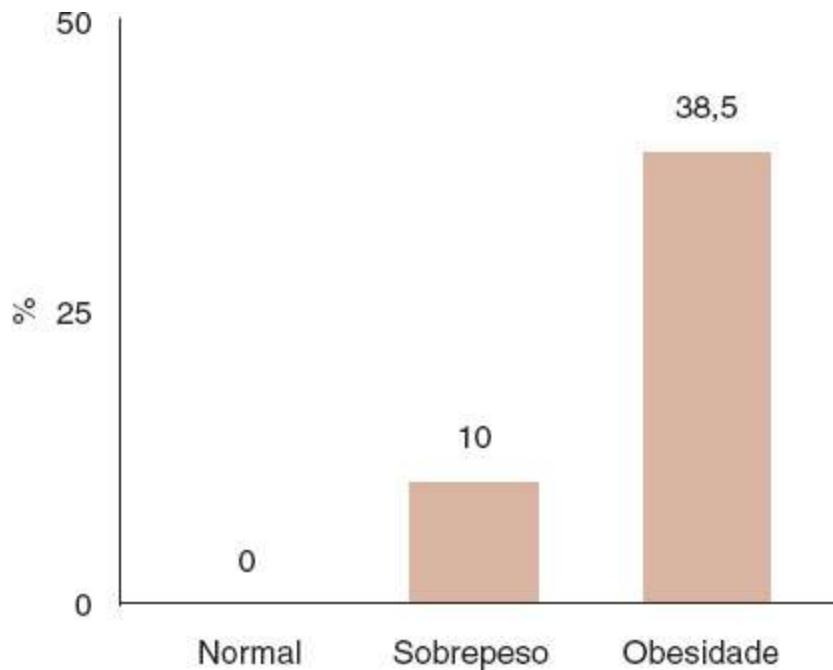


Figura 43.5 Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com a síndrome dos ovários policísticos de acordo com o índice de massa corporal.

Apesar das evidências relatadas, os estudos prospectivos realizados com o objetivo de determinar RCV não demonstraram maior prevalência de eventos coronarianos agudos em pacientes portadoras de SOP, a despeito de um aumento significativo de HAS, dislipidemia, DM e doença cerebrovascular não fatal. Entretanto, alguns vícios de seleção importantes devem ser considerados nesses estudos, como critérios diagnósticos utilizados e faixa etária das pacientes estudadas.

A SOP também se associa a disfunção endotelial, aumento da espessura íntima-média e redução da complacência da artéria carótida, alterações estas que configuram a aterosclerose subclínica (AS) e são consideradas preditoras para o surgimento de doenças cardio e cerebrovasculares. De fato, a maioria dos estudos realizados com em pacientes com a síndrome demonstrou prejuízo desses parâmetros vasculares em relação a mulheres-controle, refletindo maior RCV associado à SOP. A AS foi

correlacionada à RI em alguns estudos e, em outros, aos níveis de androgênios circulantes. Até o momento, não está bem definido o papel exercido pela obesidade nos parâmetros vasculares utilizados para a determinação da AS. Embora alguns estudos demonstrem alterações dos parâmetros vasculares relacionados com a AS em pacientes obesas com SOP em relação às portadoras de IMC normal, realizamos um estudo no qual observamos não ser o excesso de peso propriamente dito, mas talvez a síndrome metabólica associada à SOP e à obesidade a responsável pela AS.

Síndrome dos ovários policísticos e obesidade | Causa ou consequência?

Embora um componente de distúrbio ovariano geneticamente determinado possa existir como base da SOP, a heterogeneidade da doença indica a ocorrência da interação de fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais, destaca-se a obesidade, que pode ter papel patogênico no desenvolvimento, manutenção e impacto negativo das anormalidades reprodutivas e metabólicas da síndrome em pacientes com suscetibilidade genética. Até o momento, não existe consenso sobre a relação causa e efeito entre obesidade e SOP. Um estudo realizado na Espanha em 113 mulheres jovens não selecionadas, com sobrepeso e obesidade, que procuraram atendimento médico para redução de peso, demonstrou que 28% tinham SOP de acordo com o critério diagnóstico do National Institute of Health. Os autores sugerem a pesquisa de SOP em todas as pacientes com sobrepeso e obesidade que procuram o serviço de endocrinologia para emagrecimento. Ao contrário do que foi demonstrado por esse estudo, pesquisadores da Califórnia avaliaram 675 mulheres jovens que foram divididas em IMC normal, sobrepeso e obesidade (graus 1 a 3) e não encontraram aumento da prevalência da SOP nas mulheres com obesidade, o que pode indicar, ao menos nessa população, que a SOP é resultado de fatores hereditários, com pouca influência da obesidade.

As pacientes obesas com SOP apresentam concentrações maiores de testosterona total e livre do que pacientes com SOP não obesas, e existem evidências de que a hiperandrogenemia *per se* pode ter papel no desenvolvimento de obesidade tipo androide nas pacientes com a síndrome. A questão bastante pertinente é o que ocorre primeiro: a hiperandrogenemia pode causar a obesidade ou a obesidade pode causar a

hiperandrogenemia?

► Hiperandrogenemia pode causar obesidade?

Estudos em animais indicam que a exposição ao excesso de androgênios na vida intrauterina ou no período pós-natal precoce pode predispor ao aumento da adiposidade, principalmente visceral, e as anormalidades metabólicas e reprodutivas que são características da SOP. Há relatos de que ratas que receberam um implante subcutâneo de liberação contínua de di-hidrotestosterona (DHT) desde o início da puberdade até a vida adulta apresentaram aumento do peso corporal, da gordura corporal total, da quantidade de gordura intra-abdominal e subcutânea e aumento do tamanho dos adipócitos mesentéricos quando comparadas a ratas que não receberam o implante de DHT.

Outra evidência de que os androgênios podem ter uma ação direta no estímulo da lipogênese de tecido adiposo visceral foi obtida a partir de estudo que comparou ratas ooforectomizadas (para anular efeito de estrogênio) que receberam di-hidrotestosterona (DHT) por via subcutânea (SC) por 6 semanas com ratas ooforectomizadas que não receberam DHT. As ratas que receberam DHT tiveram maior peso corporal total, maior massa de tecido adiposo visceral e maior estoque de TG no tecido adiposo quando comparadas com as ratas ooforectomizadas sem DHT. Um dado interessante é que não houve diferença em relação à ingestão alimentar entre os 2 grupos, indicando um efeito direto do androgênios no aumento de peso e na redistribuição da massa de tecido adiposo. Os autores também avaliaram a expressão de genes envolvidos na lipogênese (SRBP1, PPAR- δ , lipase lipoproteica e ácido graxo sintetase) no tecido adiposo visceral mediante técnica de reação em cadeia da polimerase *real time*, e observaram aumento da expressão de todos os genes lipogênicos estudados nas ratas ooforectomizadas androgenizadas. Estudo realizado com primatas comparou filhas de macacas *rhesus* que receberam testosterona subcutânea entre 40 e 42 dias de gestação com as filhas de macacas *rhesus* que não a receberam. As filhas androgenizadas intraútero apresentaram no período pós-natal maior massa gorda abdominal total e maior tecido adiposo visceral, sem se acompanhar de aumento da massa adiposa total e de massa muscular.

A androgenização de macacas precocemente no período pré-natal, além de aumento

de massa do tecido adiposo visceral, também resulta em disfunção ovulatória, RI, secreção de insulina prejudicada, intolerância à glicose, DM2 e dislipidemia.

De acordo com esse e outros dados, a exposição de animais do sexo feminino aos androgênios tanto no período pré-natal como no pós-natal precoce produz anormalidades na idade adulta tais como:

- Aumento do tecido adiposo visceral
- Aumento do tamanho do adipócito
- RI e hiperinsulinemia
- Hipertrigliceridemia
- Aumento de TG no tecido hepático.

Nos seres humanos, o papel exato dos androgênios na distribuição de peso corporal ainda é controverso. Entretanto, a relação entre androgênios endógenos e depósito de gordura visceral difere entre homens e mulheres. A obesidade abdominal no homem tem sido associada a diminuição relativa do nível de testosterona e o tratamento desta deficiência com a administração de testosterona resulta em diminuição da gordura abdominal e visceral. Em contrapartida, pacientes do sexo feminino com síndromes hiperandrogênicas como a SOP apresentam deposição maior de tecido adiposo nas regiões abdominal e visceral.

O modelo clássico para avaliação do efeito do excesso de androgênios em mulheres normais é o estudo de transexuais femininos para masculinos. A avaliação de 17 transexuais com IMC normal antes e após 12 meses do uso de 250 mg de testosterona por via intramuscular (IM) a cada 2 semanas demonstrou aumento significativo da área de gordura visceral e diminuição do depósito de gordura abdominal subcutânea, da gordura do quadril e da gordura da coxa. Houve um pequeno, mas significativo aumento do IMC de 21,7 kg/m² para 22,6 kg/m², atribuído ao aumento de massa muscular. Todas as mulheres cessaram a menstruação. As mudanças observadas podem ser decorrentes dos efeitos diretos da testosterona na redistribuição da gordura corporal, pois o tecido adiposo visceral tem maior quantidade de receptores androgênicos que o subcutâneo. Os estrogênios não parecem ter efeito importante nessa distribuição visceral de tecido adiposo, pois não houve diminuição significativa na sua concentração sérica.

Em outro estudo realizado em transexuais femininos para masculinos que receberam

testosterona IM 250 mg de 2 em 2 semanas por 12 meses, demonstrou-se que, além do aumento de tecido adiposo visceral, houve elevação também de TG, colesterol total, homocisteína e proteína C reativa (PCR), além de diminuição de adiponectina.

Mulheres obesas na pós-menopausa submetidas à dieta hipocalórica que receberam decanoato de nandrolona (atividade androgênica) por um período de 9 meses apresentaram maior acúmulo de gordura visceral do que as que receberam espirotonolactona (atividade antiandrogênica) pelo mesmo período de tempo.

Em conjunto, esses estudos sugerem que a hiperandrogenemia está diretamente relacionada com a redistribuição de gordura, favorecendo o acúmulo de tecido adiposo na região visceral. Com relação ao peso, não há evidências que levem a ganho significativo.

► Obesidade pode causar hiperandrogenemia?

Em mulheres obesas, a produção androgênica ovariana e adrenal está aumentada, com uma correlação positiva entre distribuição androide de gordura corporal e níveis de androgênios. Em pacientes com a SOP, observa-se também influência da distribuição do tecido adiposo sobre os androgênios: na distribuição androide, as concentrações de testosterona total e livre estão aumentadas, enquanto a concentração de SHBG está reduzida quando comparadas às pacientes com SOP portadoras de obesidade ginoide.

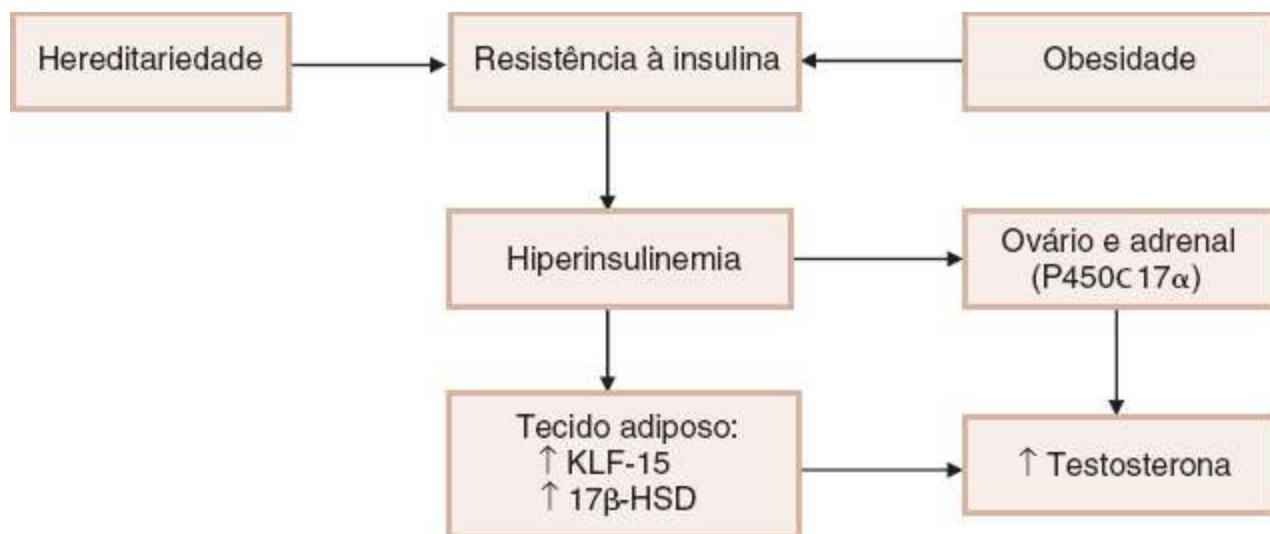


Figura 43.6 Modelo proposto do efeito da hiperinsulinemia no aumento da expressão do fator de transcrição regulatório da 17β-hidroxiesteroida desidrogenase (17β-HSD)

tipo 5 como pertecendo à família *Kruppel-like factor* (KLF), o KLF-15. P450c17α citocromo P450c17α.

O tecido adiposo tem papel importante no metabolismo dos hormônios esteroides, por ser um local de conversão de androgênios menos potentes a androgênios mais potentes e vice-versa. A conversão da androstenediona em testosterona requer a enzima 17 beta-hidroxiesteróide desidrogenase (17β-HSD). O complexo de enzimas 17β-HSD representa o maior local regulatório da ativação de esteroides sexuais no pré-receptor. Existem 5 tipos de 17β-HSD, sendo a isoenzima 17β-BHSD tipo 5 a mais importante para a conversão de androstenediona em testosterona no tecido adiposo humano. Foi demonstrado recentemente que mulheres obesas têm maior expressão de 17β-HSD tipo 5 do que outras formas de 17β-HSD no tecido adiposo abdominal subcutâneo e visceral, indicando, possivelmente, que o tecido adiposo abdominal possa ser uma fonte importante da síntese de testosterona. Por outro lado, foi demonstrado recentemente que a perda de 10% do peso corporal após dieta restritiva em mulheres obesas sem a SOP é acompanhada de diminuição da expressão da 17β-HSD tipo 5 no tecido adiposo subcutâneo, indicando que a perda de peso pode diminuir formação periférica de testosterona.

Resultados de trabalhos recentes identificaram o fator de transcrição regulatório da 17β-HSD tipo 5 como pertencendo à família *Kruppel-like factor* (KLF), o KLF-15. Estudos *in vitro* indicam que o KLF-15 tem papel importante na regulação da transcrição de genes envolvidos na adipogênese. Por outro lado, estudo com cultura de células de carcinoma adrenal humano (H295R) incubadas com insulina indica que a hiperinsulinemia estimula a expressão de KLF-15, que, além de efeito na adipogênese, também promove aumento da expressão e da atividade da 17β-HSD tipo 5, gerando aumento da formação de testosterona. Este é um mecanismo provável da relação entre hiperinsulinemia, obesidade e hiperandrogenemia (Figura 43.6).

A RI em pacientes com SOP tem sido atribuída a um defeito intrínseco do receptor de insulina, caracterizado pela fosforilação do resíduo serina em vez de tirosina da subunidade β do receptor de insulina ativado. Estudos *in vitro* em adipócitos de tecido subcutâneo de mulheres sem SOP demonstram um efeito adicional e direto da testosterona na indução da RI, seletiva para a via metabólica responsável pelo deslocamento do transportador de glicose GLUT-4 para membrana da célula e captação

de glicose. É importante salientar que os efeitos da testosterona são possivelmente via receptor de androgênios, pois foi demonstrado que a administração de flutamida melhora a captação de glicose nas células adiposas expostas à testosterona.

No conjunto, esses dados sugerem que a obesidade, principalmente visceral, está relacionada com o aumento da produção periférica de testosterona, sendo a hiperinsulinemia o fator-chave para aumento da expressão e atividade da enzima 17 β -HSD tipo 5, que converte androstenediona em testosterona.

A obesidade também pode promover exacerbação da produção de androgênios em razão da maior RI nessa condição, com consequente hiperinsulinemia. Na SOP, a RI é peculiar, pois há tecidos com RI, como o muscular e o adiposo, e com SI, como ovário, adrenal e figado. A hiperinsulinemia compensatória estimula a esteroidogênese tanto adrenal como ovariana, estimulando a expressão das enzimas do complexo do citocromo P450c17, 17 α -hidroxilase e 17,20-liase (Figura 43.6).

Tratamento

Por se tratar de uma síndrome, em geral, o tratamento é sintomático, de acordo com o quadro apresentado e as queixas da paciente.

► Distúrbio menstrual e prevenção do câncer de endométrio

Além do benefício da regularização do ciclo menstrual e da prevenção do câncer de endométrio, os contraceptivos hormonais orais (CHO) atenuam o hiperandrogenismo suprimindo a secreção do LH (com consequente diminuição da produção androgênica) e estimulando a produção hepática da SHBG (reduzindo a concentração de testosterona livre). Entre as várias opções disponíveis, deve-se dar preferência às formulações para administração cíclica que contenham uma dose de etinilestradiol inferior a 35 mg associada a um progestógeno com baixa atividade androgênica, como acetato de ciproterona, drosperinona ou derivados da 19-nortestosterona (gestodeno e desogestrel). No caso de intolerância ao contraceptivo nas pacientes com distúrbio menstrual, deve-se considerar a administração de acetato de medroxiprogesterona (10 mg/dia durante 12 a 14 dias, a cada 30 dias), com o objetivo de se obter efeito protetor endometrial.

► Hiperandrogenismo

Para a acne, em geral, os CHO apresentam efeito benéfico observado em poucas semanas após o início do tratamento. Para o hirsutismo, as medidas cosméticas (eletrólise ou fotodepilação a *laser*) geralmente são eficazes nos quadros leves e focais, especialmente quando o pelo terminal localiza-se em áreas mais expostas como a face. Nos casos de hirsutismo moderado e grave, o ideal é a associação do tratamento cosmético a fármacos, os quais podem ser utilizados também para a melhora da alopecia androgênica. Esses medicamentos reduzem a exposição dos tecidos periféricos à ação biológica dos androgênios, seja por competir com o seu receptor (antiandrogênios, representados pelo acetato de ciproterona, espironolactona e flutamida), seja por inibir a ação da enzima 5 α -redutase (finasterida) (Tabela 43.2). A flutamida deve ser evitada devido ao seu potencial efeito hepatotóxico. Uma vez que não está demonstrada a superioridade de uma substância em relação a outra, sua indicação baseia-se na relação custo/efeitos colaterais. De acordo com a diretriz da Endocrine Society para tratamento do hirsutismo, essas substâncias devem ser utilizadas somente após um período de 6 meses de utilização de CHO. Podem ser utilizadas em monoterapia, mas nunca sem a associação de CHO em pacientes com vida sexual ativa.

A gravidez ou sua possibilidade constituem contraindicação absoluta para a utilização dos antiandrogênios e finasterida, pois podem causar malformações intersexuais em fetos masculinos. É aconselhável sempre se obter uma dosagem de fração beta da gonadotrofina coriônica humana (bhCG) antes do início do tratamento. No caso de pacientes com vida sexual ativa, deve-se orientar quanto ao uso de medidas contraceptivas e, após a suspensão do fármaco, recomenda-se aguardar 6 meses antes de se planejar gravidez.

As pacientes devem ser orientadas quanto ao fato de a regressão do hirsutismo ser tardia, iniciando-se após 6 a 9 meses do início do tratamento. O tempo de duração dos medicamentos deverá ser o mais longo possível, em geral não menos que 4 anos. Quanto maior o tempo de tratamento, maior a possibilidade de remissão do quadro e as doses dos medicamentos deverão ser diminuídas com o passar do tempo, mantendo-se a paciente em uso da menor dose possível. O tratamento deve ser baseado nas características e expectativas de cada paciente individualmente e sempre deve ser

monitorado por um especialista.

► Infertilidade

A infertilidade é uma das manifestações da SOP. Entretanto, pacientes com a síndrome podem ovular espontaneamente e engravidar.

Tabela 43.2 Antiandrogênios e inibidor da 5 α -redutase utilizados no tratamento do hirsutismo.

	Esquemas terapêuticos	Efeitos colaterais
Acetato de ciproterona	100 mg/dia durante 10 dias (iniciar no primeiro dia de contraceptivo hormonal oral [CHO])	Fadiga, mastalgia, aumento de apetite com concomitante aumento de peso, náuseas, cefaleia, depressão e distúrbios do sono.
	50 mg/dia durante 20 dias (iniciar no primeiro dia de CHO)	
Espiranolactona	100 mg 2 vezes/dia, contínuo	Epigastralgia, fadiga, mastalgia e metrorragia
	100 mg 2 vezes/dia, cíclico (21 dias, juntamente com CHO)	
Flutamida	62,5 mg a 125 mg 1 a 2 vezes/dia	Mastalgia, hepatite, insuficiência hepática fulminante*
Finasterida	1 a 5 mg/dia, contínuo	Mastalgia, depressão, diminuição de libido, distúrbios gastrintestinais, icterícia
	2,5 mg em dias alternados	

*Desaconselhamos seu uso, decorrente deste efeito colateral.

Antes de qualquer intervenção, o aconselhamento pré-concepcional deve salientar a importância de mudança de estilo de vida e os riscos decorrentes do tabagismo e do consumo de álcool.

Uma vez que a hiperandrogenemia pode levar a um endométrio inapropriado para a nidação, as pacientes com desejo de engravidar devem usar o CHO por pelo menos 6 meses. Após esse período, não é infrequente que a suspensão do CHO seja seguida por ciclos regulares e ovulatórios. Caso isso não ocorra e não havendo gravidez

espontânea, e após a propedêutica adequada da infertilidade, inclusive com avaliação do parceiro, de acordo com consenso sobre tratamento de infertilidade na SOP, a primeira opção para indução da ovulação é o citrato de clomifeno (CC). O fármaco é um antiestrogênio que teve seu uso iniciado na década de 1960, com eficácia e segurança comprovadas.

A posologia varia de 50 a 100 mg/dia, durante 5 dias, a partir do segundo dia da menstruação. Inicia-se com 50 mg e, no caso de insucesso, passa-se a 100 mg/dia. O CC liga-se aos receptores de estrogênio no hipotálamo, inibindo o *feedback* negativo endógeno do estradiol e isto leva ao aumento compensatório de GnRH e FSH, que impulsiona o desenvolvimento folicular e a ovulação. Os efeitos adversos mais comuns são distúrbios gástricos e intestinais, fogachos, inchaço, cefaleia, tonturas, depressão e desconforto nas mamas, além da possibilidade de gestação múltipla. A síndrome da hiperestimulação ovariana é uma condição rara que ocorre quando muitos folículos crescem, causando distensão abdominal, desconforto, náuseas, e, algumas vezes, dificuldade para respirar. É mais frequente quando há uso prolongado do CC. Não havendo sucesso com o uso do CC, está indicado o uso de gonadotrofinas exógenas ou cirurgia ovariana laparoscópica. Embora alguns autores recomendem o uso da metformina na SOP somente para pacientes com intolerância a hidratos de carbono, há evidências de que ela possa ser empregada como agente facilitador de ovulação e como terapia coadjuvante ao CC, pois há evidências de que ela reduza o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana e as taxas de gestações múltiplas.

► Resistência à insulina e distúrbio metabólico

A metformina, apesar de amplamente utilizada, ainda tem seu emprego controverso na SOP. O fármaco da família das biguanidas diminui a produção da glicose hepática pela redução da neoglicogênese e pela diminuição da glicogenólise, melhora a captação periférica da glicose pelas células musculares e adipócitos e diminui a absorção intestinal da glicose. Uma ação direta da metformina na esteroidogênese nas células da teca do folículo do ovário foi demonstrada, mas a importância clínica dessa ação é desconhecida.

A dose efetiva diária varia de 1.000 a 2.500 mg. Os efeitos colaterais mais comuns são gastrintestinais (gosto metálico na boca, diminuição do apetite, náuseas,

desconforto abdominal e diarreia), que podem ser amenizados tomando-se o medicamento durante as refeições e aumentando a dose progressivamente.

Não há consensos quanto ao uso de metformina na SOP, de modo que suas indicações variam bastante de acordo com cada serviço. A principal controvérsia se refere à inexistência de dados de que seu uso nas pacientes com a síndrome altere a história natural da síndrome ou melhore o RCV, bem como a inexistência de uma indicação precisa para seu uso. De fato, o Consenso de Rotterdam estabelece que os índices de RI não devem ser utilizados individualmente. Entretanto, o bom senso e a individualização do uso de acordo com cada caso devem sempre ser respeitados no momento da indicação do fármaco. Desse modo, alguns pontos devem ser analisados, como descrito adiante.

A metformina pode ter efeito benéfico sobre os ciclos menstruais, mas os CHO se mostraram melhores para esta finalidade nos diversos estudos já realizados para este fim. Do mesmo modo, há evidências de que ela apresenta efeitos positivos no tratamento da infertilidade, como mencionado. Entretanto, não supera o do CC.

Quanto ao hirsutismo, a maior parte dos estudos realizados para avaliar os efeitos da metformina não demonstrou benefício, e, nos poucos estudos nos quais houve melhora, esta foi muito discreta e significativamente inferior à melhora observada com o CHO ou o antiandrogênio. De acordo com a diretriz da Endocrine Society para investigação e tratamento do hirsutismo, a metformina deveria ser indicada apenas nas pacientes que apresentem distúrbio metabólico, como síndrome metabólica ou intolerância a hidratos de carbono, que são as indicações específicas para esse fármaco. Por outro lado, não há evidência de uma ação benéfica da metformina sobre o metabolismo lipídico e a PA.

A metformina não deve ser a primeira escolha para a redução de peso, uma vez que seu efeito tem se mostrado mínimo para o tratamento da obesidade propriamente dita. Por fim, não há dados existentes que demonstrem se a metformina exerce alguma influência sobre a história natural da SOP.

O que muda no tratamento da paciente obesa com a síndrome

Alguns aspectos devem ser considerados quando a paciente com a síndrome for obesa.

► Contraceptivos hormonais orais

Uma preocupação frequente das pacientes com relação aos CHO se refere ao ganho de peso. Entretanto, em revisão sistemática comparando o uso de CHO com o placebo, não se observou diferença significativa do peso entre os grupos, fazendo os autores concluir que as evidências são insuficientes para esta conclusão. Na prática, pode-se observar um ganho discreto de peso, provavelmente decorrente do edema e do aumento do apetite relatado por algumas pacientes. Por outro lado, o uso de contraceptivo combinado ao longo do tempo é acompanhado de melhora da sensibilidade à insulina e da tolerância aos hidratos de carbono, enquanto pacientes com a síndrome não tratadas com contraceptivos combinados ou sem tratamento apresentam piora desses parâmetros.

Um dado importante a ser lembrado é que a obesidade pode reduzir a eficácia dos CHO, principalmente os com baixa dose de etinilestradiol. Não é infrequente o sangramento discreto durante o uso do fármaco, o que pode levar à necessidade do uso de CHO com dose mais elevada de etinilestradiol.

► Antiandrogênios e inibidor de 5 α -redutase

Um dos principais efeitos colaterais do acetato de ciproterona é o ganho de peso, efeito não observado com a espironolactona e com a finasterida, razão pela qual os dois fármacos são opções preferenciais no tratamento das manifestações hiperandrogênicas da paciente obesa com a síndrome.

► Infertilidade

A redução de peso é obrigatória no tratamento da infertilidade das pacientes com SOP obesas, inclusive para que seja obtida melhor resposta com os indutores da ovulação e que seja possível o uso de menores doses de medicamentos. De fato, a obesidade diminui a eficácia do CC, obrigando ao uso de doses maiores e por tempo mais prolongado, e, consequentemente, com maior taxa de gestações múltiplas e síndrome de hiperestimulação.

Por outro lado, há evidências de que a redução de 5% ou mais do peso corporal, sem nenhum outro tipo de tratamento, pode promover a regularização das menstruações e a restauração dos ciclos ovulatórios, melhorando a taxa de fertilidade. Tais efeitos podem ser explicados, pelo menos em parte, pelo aumento da SHBG e pela consequente redução dos androgênios livres, os quais ocorrem em função do emagrecimento. Outro fato que pode explicar a melhora é a redução das concentrações de leptina, o que ocorre em virtude da redução do estoque de gordura corporal.

► Distúrbio metabólico e resistência à insulina

A obesidade piora a SI em pacientes com a síndrome, com maior incidência de distúrbios metabólicos. Enquanto a metformina se mostrou eficaz no tratamento dos distúrbios do metabolismo dos carboidratos e da síndrome metabólica (SM), há controvérsias com relação aos seus efeitos na dislipidemia e na HA. Por outro lado, embora seja controverso, o aumento do IMC diminui a eficácia da metformina na regularização do distúrbio menstrual.

Tratamento da obesidade

As modificações de estilo de vida, como adequação de hábitos alimentares e prática regular de exercícios físicos, são consideradas medidas de primeira linha no tratamento da obesidade e, portanto, devem sempre ser estimuladas também nas pacientes com SOP. Entretanto, em virtude da falta de aderência de grande parte das pacientes em manter tais medidas a longo prazo, outras podem ser necessárias, como o emprego de medidas farmacológicas ou até mesmo a cirurgia bariátrica (CB).

A redução do peso depende do balanço entre as energias consumida e gasta. A redução de apenas 500 kcal/dia na ingestão alimentar diária, sem alterações no exercício físico, é capaz de diminuir até 500 g de peso por semana. Os exercícios físicos, por sua vez, apesar de influenciarem pouco na redução do peso, são fundamentais para sua manutenção, sendo, desse modo, importantes na prevenção de eventuais recidivas.

► Dieta

Várias modalidades de dieta já foram testadas para o emagrecimento de pacientes com a SOP, como a hiperproteica com restrição de carboidratos, a com restrição importante de calorias e a com alto teor de proteínas ou de carboidratos. Entretanto, segundo o posicionamento da Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, nenhum tipo de dieta se mostrou mais eficaz do que a dieta hipocalórica convencional para perda de peso.

► Exercícios físicos

A prática regular de exercícios físicos promove melhora nos parâmetros metabólicos e cardiovasculares de pacientes com a SOP. Além disso, os exercícios físicos estimulam o gasto energético e auxiliam no processo de emagrecimento. Apesar disso, o exercício físico ainda tem sido pouco explorado como modalidade terapêutica no tratamento da SOP.

Um importante viés nos estudos sobre os efeitos do exercício físico nas pacientes com SOP é o desenho metodológico apropriado com relação à prescrição do exercício supervisionado. Desse modo, até o momento não há consenso sobre a relação dose-resposta de exercício físico para obtenção de efeitos positivos nas pacientes com SOP, e a maioria dos estudos não determina o tipo de exercício, a intensidade, a duração, a frequência e a perspectiva de progressão a médio e longo prazos.

Apesar disso, atualmente, a utilização dos exercícios aeróbicos parece ser o pilar dos programas de exercícios físicos nas pacientes obesas com SOP, uma vez que promovem maior gasto energético e, consequentemente, ajudam na redução do peso corporal. Quanto aos exercícios resistidos, não há na literatura dados conclusivos sobre os seus efeitos em pacientes com a síndrome, embora a possibilidade de manutenção da massa magra pareça ser mais efetiva com os exercícios de resistência do que com o treinamento aeróbico.

Os exercícios físicos também podem promover redistribuição da composição corporal de pacientes com a SOP, independentemente da redução do IMC. Um estudo australiano demonstrou que um programa de exercícios associado à restrição calórica em pacientes obesas com SOP por 6 meses promoveu redução da circunferência abdominal com consequente melhora da RI. No estudo, a redistribuição da composição corporal ocorreu mesmo sem diminuição significativa da massa corporal total, e

pareceu ser mais importante do que a redução do IMC para a melhora metabólica e hormonal.

As atividades físicas devem ser realizadas regular e continuamente, uma vez que a interrupção do programa de exercícios conduz à perda dos benefícios obtidos no que se refere à SI e no peso corporal. Além disso, os exercícios representam uma das mais efetivas formas de manutenção do peso após o emagrecimento obtido com dieta hipocalórica.

Quando comparados, os exercícios se mostram equivalentes à dieta hipocalórica/hiperproteica na melhora da fertilidade em pacientes obesas com SOP. Entretanto, os mecanismos obtidos por cada um dos métodos são distintos. O músculo esquelético é o principal local de deposição de glicogênio, sendo o exercício físico capaz de influenciar a expressão e/ou a atividade de proteínas envolvidas na sinalização intracelular da insulina no músculo esquelético e consequente melhora da RI no tecido ovariano. A dieta hipocalórica/hiperproteica atuaria na redução do peso corporal total e na melhora do perfil hormonal, reduzindo, principalmente, o tecido gorduroso visceral, que está altamente correlacionado à RI.

► Tratamento farmacológico | Fármacos antiobesidade

Apenas 2 fármacos antiobesidade foram utilizados em estudos prospectivos de pacientes com a síndrome: orlistate e sibutramina. Os resultados obtidos sugerem que são eficazes no tratamento da obesidade em pacientes com a síndrome. O uso de liraglutida associado à metformina se acompanhou de perda de peso e redução da circunferência abdominal em um estudo prospectivo de 12 semanas de duração.

► Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica (CB), utilizada para o tratamento da obesidade em pacientes com $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou pacientes com $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ associado a comorbidades, já teve os efeitos avaliados na SOP. Escobar-Morreale *et al.*, em 2005, demonstraram reversão completa da SOP em 12 pacientes que apresentaram redução do peso após CB. Nessa casuística, esta redução foi acompanhada de melhora do hirsutismo, dos androgênios séricos e da RI, além da restauração dos ciclos ovulatórios em todas as

pacientes estudadas. Entretanto, o efeito a longo prazo da cirurgia em pacientes obesas com a síndrome não é conhecido.

Bibliografia recomendada

- Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán J *et al.* Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med.* 2006; 166:2081-6.
- Apridonidze T, Essah PA, Iuorno NJ *et al.* Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1929-35.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly *et al.* Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4237-45.
- Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev.* 2000; 21:347-62.
- Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer E *et al.* Screening for 21 hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril.* 1999; 72:915-25.
- Bachega TA, Billerbeck AE, Madureira *et al.* Molecular genotyping in Brazilian patients with the classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:4416-9.
- Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2006; 65:137-45.
- Barcellos CR, Lage SG, Rocha *et al.* Polycystic ovary syndrome and obesity do not affect vascular parameters related to early atherosclerosis in young women without glucose metabolism disturbances, arterial hypertension and severe abnormalities of lipid profile. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29:370-4.
- Barcellos CRG, Rocha MP, Bastos M *et al.* Prevalência de hipertensão arterial sistêmica em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos: impacto do índice de massa corpórea e da resistência insulínica (Abstract). *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49:S86.
- Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida S A Y *et al.* Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51:601-5.
- Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida S Y *et al.* Impact of body mass index on blood pressure levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51:1104-9.

Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SY *et al.* Prevalência de dislipidemia em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos. Impacto do índice de massa corpórea e da resistência à insulina (Abstract). Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49:S100.

Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. Ann Intern Med. 1997; 126:32-5.

Carmina E, Orio F, Palomba *et al.* Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2005; 152:389-94

Corbould A. Effects of androgens on insulin action in women: is androgen excess a component of female metabolic syndrome? Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24:520-32.

Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt *et al.* Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history on circulating hormones. Fertil Steril. 1992; 57:505-13.

De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev. 2003; 24:633-67.

Du X, Rosenfield RL, Qin K. KLF15 is a transcriptional regulator of the human 17beta hydroxysteroid dehydrogenase type 5 gene. A potential link between regulation of testosterone production and fat stores in women. J Clin Endocrinol Metab. 2009 94:2594-601.

Dunaif A. Insulina resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev. 1997; 18:774-800.

Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW *et al.* Increased adiposity in female *rhesus* monkeys exposed to androgen excess during early gestation. Obes Res. 2003; 11:279-86.

Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Gooren LJ. Effects of sex steroid hormones on regional fat depots as assessed by magnetic resonance imaging in transsexuals. Am J Physiol. 1999; 276:317-25.

Elbers JM, Giltay EJ, Teerlink T *et al.* Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. Clin Endocrinol. 2003; 58:562-71.

Elting MW, Korsen TJM, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. Hum Reprod. 2001; 16:556-660.

Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F *et al.* The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced

- by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:6364-9.
- Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly *Det al.* Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012; 18: 146-70.
- Florakis D, Diamanti-Kandarakis E, Katsikis *Iet al.* Effect of hypocaloric diet plus sibutramine treatment on hormonal and metabolic features in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 24-week study. *Int J Obesity.* 2008; 32:692-9.
- Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.
- Hassan MAM, Stephen R. Killick SR. Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries i women who have no symptoms of polycystic ovary syndrome is not associated with subfecundity or subfertility. *Fertil Steril.* 2003; 80:966-75.
- Jensterle Sever M, Kocjan T, Pfeifer M, Kravos NA, Janez A. Short-term combine treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:451-9.
- Kirschner MA, Bardin CW. Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism.* 1972; 21:667-88.
- Kirschner MA, Samojlik E, Drejka *Met al.* Androgen-estrogen metabolism in women with upper body *versus* lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70:473-9.
- Kuba VM, Cavalieri PM, Christoforo AC *Cet al.* A. Insulin resistance and metabolic profile in lean and overweight/obese polycystic ovary syndrome patients. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50:1026-33.
- Lakhani K, Leonard A, Seifalian AM, Hardiman P. Microvascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005; 20:3219-24.
- Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Seminars in reproductive Medicine* 2012;30:496-506.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA *Det al.* Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4565-92.
- Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD *Det al.* Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007; 356:551-66.
- Legro RS, Chui P, Kunselman AR *Ret al.* Polycystic ovary are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:2571-9.

- Legro RS, Kuoselman MA, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001; 111:607-13.
- Lovejoy JC, Bray GA, Bourgeois MO, Macchiavelli R, Rood JC, Greeson C, Partington C. Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2198-203.
- Luthold WW, Borges MF, Marcondes JA *et al.* Serum testosterone fractions in women: normal and abnormal clinical states. *Metabolism.* 1993; 42:638-43.
- Maciel GAR, Junior JMS, da Motta ELA *et al.* Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformina. *Fertil Steril.* 2004; 81: 355-60.
- Mannerås L, Cajander S, Holmäng A, Seleskovic Z, Lystig T, Lönn M, Stener-Victori E. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology.* 2007; 148: 3781-91.
- Marcondes JA, Minnani SL, Luthold WW *et al.* The effects of spironolactone on testosterone fractions and sex-hormone binding globulin binding capacity in hirsute women. *J Endocrinol Invest.* 1995; 18:431-5.
- Marcondes JA, Minnani SL, Luthold WW *et al.* Treatment of hirsutism in women with flutamide. *Fertil Steril.* 1992; 57:543-7.
- Marcondes JA, Wajchenberg BL, Abujamra AC *et al.* Monthly cyproterone acetate in the treatment of hirsute women: clinical and laboratory effects. *Fertil Steril.* 1990; 53:40-4.
- Marcondes JAM, Bachega TASS, Marui S. Hiperplasia suprarrenal congênita. In Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG (eds). *Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001: 773-82.
- Marcondes JAM, Hayashida SAY. Hirsutismo. In: Lopes AC. *Diagnóstico e tratamento.* Vol. 2, São Paulo: Manole, 2007: 676-82.
- Marcondes JAM, Hayashida SY, Bachega TASS. Hirsutismo & síndrome dos ovário policísticos. In: Mendonça BB, Maciel RMB, Saad M (eds). *Endocrinologia.* São Paulo: Atheneu, 2007: 635-82.
- Marcondes JAM, Hayashida SAY, Barcellos CRG *et al.* Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51:972-9.
- Pasquali R, Gabinieri A, Anconetani B *et al.* The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50:517-27.
- Pirwany IR, Fleming R, Greer IA *et al.* Lipids and lipoprotein subfractions in women

with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. Clin Endocrinol 2001; 54:447-53.

Robinson JA, Burke AE. Obesity and hormonal contraceptive efficacy. Women's Health 2013;9:453-66.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of insulin sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004; 82:181-3.

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004; 81:19-25.

Vrbíková J, Cífková R, Jirkovská A et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2003; 18:980-4.

Vrbikova J, Vondra K, Cibula D et al. Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2005; 20:3328-32.

Zawadeski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for PCOS: towards a more rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds.) PCOS. Boston: Blackwell Scientific, 1992: 377-84.

Adiposidade e Puberdade

Vinicius Nahime Brito e Ana Cláudia Latronico

Introdução

A puberdade humana compreende o período de transição entre a infância e a vida adulta, caracterizado pelo aparecimento e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, aceleração do crescimento linear, maturação gonadal com consequente aquisição de fertilidade e modificações psicológicas em ambos os sexos. A idade cronológica de início da puberdade fisiológica é bastante variável, ocorrendo entre 8 e 13 anos no sexo feminino e 9,5 e 14,5 anos no sexo masculino (Macedo, 2014). A tendência secular de antecipação do início da puberdade ocorreu em associação à significativa melhora das condições nutricionais e consequente aumento da adiposidade (Sorensen, 2012). De fato, a puberdade é um processo complexo e multifatorial, e os fatores metabólicos envolvendo o tecido adiposo influenciam diretamente esta etapa do desenvolvimento humano. Logo, a função reprodutiva e o metabolismo energético estão intimamente ligados por mecanismos ainda parcialmente elucidados, sendo que a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, evento fundamental para o início da puberdade, está vinculada à aquisição de composição corporal e ao balanço energético (Hausman, 2012). Tanto as condições metabólicas como a reserva energética modulam o tempo da puberdade, e, de modo interessante, tais variáveis apresentam um controle genético importante. Isto é reforçado pelas evidências de que os sinais metabólicos são essenciais para desencadear a puberdade, assim como evidências epidemiológicas que revelam modificações no tempo de puberdade tanto em crianças com sobrepeso e obesidade como naquelas com desnutrição e magreza, situações consideradas de estresse metabólico associadas ao excesso e à insuficiência de energia,

respectivamente (Sorensen, 2012). As influências da adiposidade sobre a puberdade também apresentam um dimorfismo sexual. Enquanto no sexo feminino, o excesso de adiposidade resulta no adiantamento do processo puberal de modo evidente nos estudos epidemiológicos, no sexo masculino tal situação pode resultar tanto em atraso quanto em antecipação puberal (Cousminer, 2014; Wagner, 2012).

Neste capítulo, revisaremos as principais vias de sinalização que integram os controles neuroendócrino e metabólico da puberdade, bem como as evidências epidemiológicas e os mecanismos genéticos potenciais envolvidos neste processo.

Fisiologia da puberdade

O desenvolvimento puberal resulta de dois eventos fisiológicos independentes: a gonadarca, caracterizada pelo aumento da secreção dos esteroides gonadais (estradiol no sexo feminino e testosterona no sexo masculino), resultante da reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (eixo gonadotrófico), e a adrenarca, definida como o aumento de andrógenos da glândula suprarrenal e de seus precursores. A gonadarca é marcada pelo aumento da amplitude e da frequência dos pulsos do hormônio hipotalâmico estimulador da secreção de gonadotrofinas (GnRH) na circulação porta-hipofisária. O GnRH atua na hipófise anterior, estimulando a síntese e a secreção das gonadotrofinas, o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio foliculoestimulante (FSH) na circulação periférica. Considerado o hormônio da puberdade, o LH atua nas células de Leydig testiculares, estimulando a síntese de testosterona no sexo masculino, e nos folículos ovarianos, estimulando as etapas iniciais da esteroidogênese ovariana. A adrenarca corresponde ao processo de maturação da zona reticular da glândula suprarrenal caracterizado pela elevação desproporcional de 17-hidroxipregnolona e desidroepiandrosterona (DHEA) em relação ao cortisol, em resposta ao estímulo fisiológico do hormônio corticotrófico (ACTH). A fosforilação da enzima P450c17 resulta na atividade 17,20-liase, além da elevada atividade da enzima citocromo P450 oxidoredutase (POR), da DHEA-sulfotransferase (SULT2A1), que resulta na conversão de DHEA em sulfato de DHEA (DHEA-S) e do citocromo b5 na zona reticular. Os principais andrógenos adrenais que marcam a adrenarca são o DHEA e DHEA-S. O aparecimento de acne, odor axilar e pelos axilares são decorrentes da maturação da glândula suprarrenal.

No sexo feminino, o desenvolvimento puberal consiste no aparecimento e desenvolvimento das mamas (telarca) e dos pelos pubianos (pubarca). O pico de velocidade de crescimento (8,3 cm/ano) ocorre geralmente com idade cronológica de 11,5 anos, correspondente ao estádio puberal Tanner 2 e 3. No sexo masculino, o aumento do volume testicular ($> 4 \text{ m}^3$) é seguido pelo desenvolvimento dos pelos pubianos e crescimento peniano. O pico de velocidade de crescimento (9,5 cm/ano) é mais tardio, ocorrendo aos 13,5 anos, correspondente ao estádio puberal Tanner 3 e 4 (Wagner, 2012). Desta maneira, considerando que a puberdade tenha a duração de 2,5 a 3 anos, os meninos ganham somente 3 a 5 cm a mais que as meninas, o que significa que a diferença média de 13 cm entre os sexos depende principalmente do período de crescimento pré-puberal mais prolongado no sexo masculino. Fisiologicamente, o ganho ponderal durante a puberdade é sexo-específico, com os meninos ganhando cerca de 5 kg/ano e as meninas 4,2 kg/ano. Os meninos adquirem cerca de 1 kg a mais de massa magra do que as meninas antes da puberdade (Wagner, 2012). Na puberdade, os meninos adquirem massa magra mais rapidamente e por um período mais prolongado do que as meninas.

O desenvolvimento puberal foi classificado visualmente em 5 estádios por Marshall & Tanner, considerando o aparecimento e a progressão do desenvolvimento mamário nas meninas e o aumento do volume testicular nos meninos, e os pelos pubianos em ambos os sexos (estádios 1 a 5 para cada caractere sexual secundário). O estadiamento 2 reflete o início da puberdade, consistindo no broto mamário nas meninas e no aumento do volume testicular nos meninos. O estadiamento 2 para os pelos pubianos reflete o início da adrenarca em ambos os sexos (Marshall, 1969; 1970). A representação do estadiamento dos caracteres sexuais secundários em ambos os sexos está ilustrada na Figura 44.1.

Nas meninas, estudos populacionais americanos recentes demonstram que o estadiamento Tanner 2 para mamas ocorre entre 10 e 10,3 anos em meninas brancas, e 8,8 e 9,5 anos em meninas negras, mais precoce do que indicavam estudos anteriores americanos e europeus, em que a média de idade era próxima aos 11 anos. Entretanto, um estudo dinamarquês mais recente revela que as meninas alcançam o Tanner 2 para mamas com média de idade de 9,86 anos, 1 ano mais cedo do que estudos anteriores. Um estudo chinês, envolvendo 20.000 meninas demonstrou que a mediana da idade para

Tanner 2 para mamas foi 9,2 anos, Tanner 2 para pelos pubianos foi significativamente mais tardio (11,16 anos) e a mediana da idade de menarca foi 12,27 anos. Apesar do significativo avanço da idade de telarca, as modificações na idade de menarca são bem mais modestas. Considerando os estudos americanos NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) e mesmo os estudos dinamarqueses atuais, observa-se que a média do intervalo entre a idade de telarca e menarca foi de 3,3 anos, muito maior do que a média de 2,3 anos relatada por Marshall & Tanner nos anos 1970. Tais observações sugerem que, embora o início da telarca esteja mais precoce, há uma progressão lenta do processo puberal, que não modificou a média de idade da menarca (Kaplowitz, 2008).

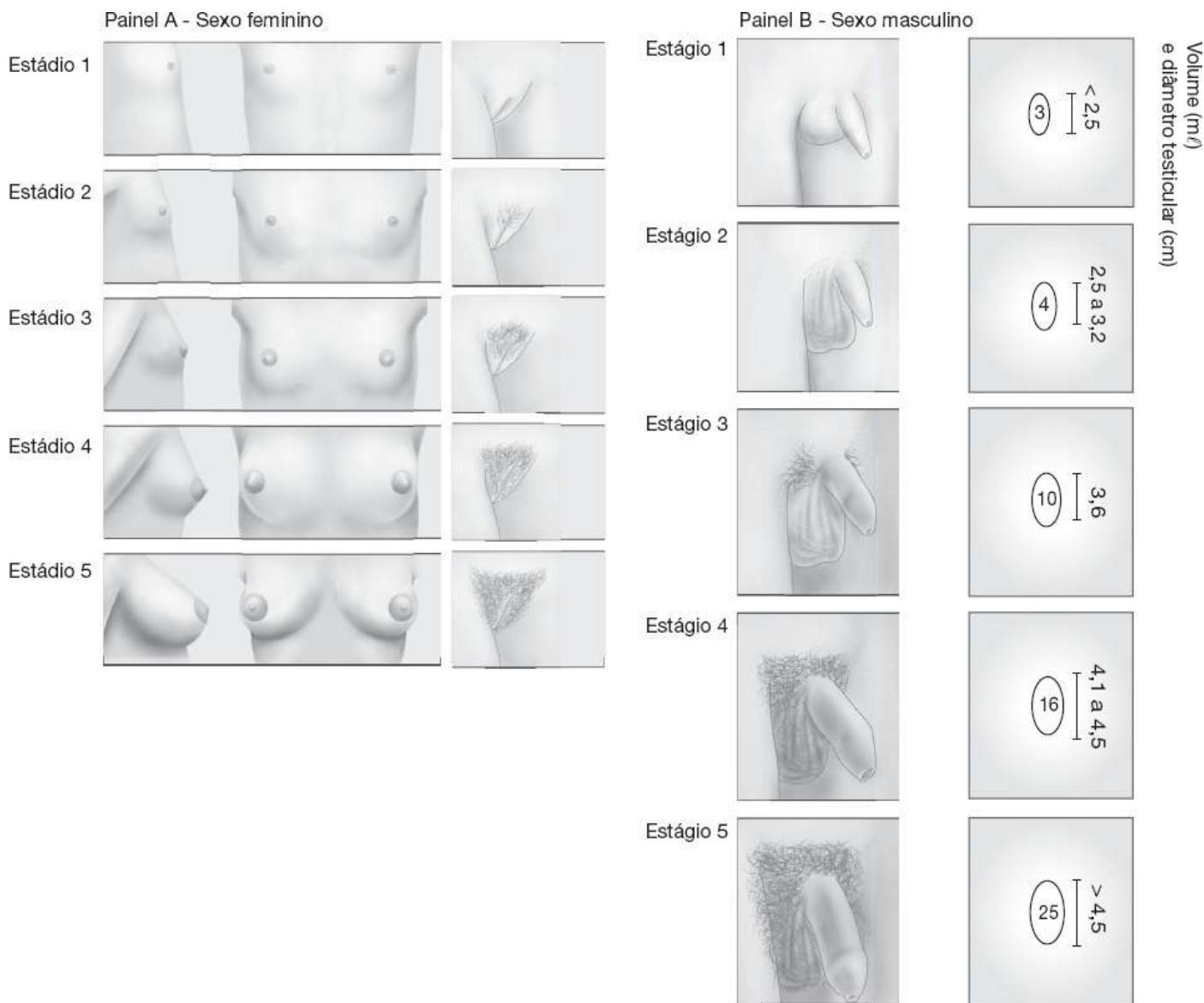


Figura 44.1 Estadiamento puberal de acordo com os critérios de Marshall & Tanner

nos sexos feminino (painel A) e masculino (painel B). No sexo feminino, o desenvolvimento das mamas é classificado de estádio 1 (infantil) a 5 (adulto), e o estádio 2 de mamas corresponde ao aparecimento do broto mamário, que marca o início do desenvolvimento puberal. A classificação para os pelos pubianos varia de 1 (infantil, ausência de pelos pubianos) a 5 (adulto) em ambos os sexos. No sexo masculino, o desenvolvimento genital varia de 1 (infantil, testículos < 2,5 cm) a 5 (adulto), e o estádio 2, que marca o início do desenvolvimento puberal, é caracterizado pelo volume testicular > 4 ml ou diâmetro superior a 2,5 cm.

No sexo masculino, o estadiamento de Tanner é complementado pela medida do volume e do diâmetro testicular utilizando o orquidômetro de Prader ou um paquímetro, respectivamente (Tinggaard, 2012). O volume testicular acima de 4 ml (ou 3 ml, segundo alguns autores) e diâmetro acima de 2,5 cm indica o início da puberdade.

A idade cronológica do aparecimento dos caracteres sexuais na população geral é bastante variável e apresenta uma distribuição normal. Estudos europeus demonstram que a idade de início de puberdade nos meninos varia entre 10,6 e 11,7 anos, considerando as populações chinesa, holandesa, grega e dinamarquesa quando se utiliza o critério de volume testicular > 4 ml. Outros marcadores mais tardios como engrossamento da voz ou idade da primeira ejaculação ocorreram entre 13,3 e 14,5 anos. Os marcadores de crescimento linear, como idade de início do estirão puberal ou do pico de velocidade de crescimento, ocorrem geralmente nos estádios Tanner 2 e entre Tanner 3 e 4, respectivamente (Tinggaard, 2012).

Regulação neuroendócrina da puberdade

Além dos fatores hormonais envolvidos no início do processo puberal, fatores metabólicos, nutricionais e genéticos também estão implicados, indicando que o mecanismo do início da puberdade humana é complexo e multifatorial. A reativação dos pulsos do GnRH hipotalâmico representa o evento inicial do controle neuroendócrino da puberdade. Os mecanismos regulatórios da secreção de GnRH incluem fatores inibitórios e excitatórios e comunicação glial.

O padrão de atividade do eixo gonadotrófico é variável durante as fases do desenvolvimento. No período neonatal, a secreção de GnRH e consequentemente de LH e de FSH é elevada, assim como de testosterona no sexo masculino e estradiol no sex-

feminino, porém sem manifestação clínica de puberdade. A secreção de FSH é maior no sexo feminino durante os 2 primeiros anos de vida, enquanto a secreção de LH predomina no neonato do sexo masculino nos primeiros 6 meses de vida. Este período denominado “minipuberdade” é seguido por um período de quiescência hormonal, durante o qual o eixo gonadotrófico apresenta baixa atividade devido aos mecanismos inibitórios hipotalâmicos dependentes e independentes dos esteroides sexuais. Na época da puberdade, a redução da atividade inibitória concomitante ao predomínio dos fatores estimulatórios da secreção de GnRH culminam na reativação da secreção pulsátil de GnRH.

A secreção de GnRH é coordenada por uma rede neuronal complexa, constituída de neurônios secretores de fatores estimulatórios (kisspeptina, glutamato, glicina, norepinefrina, dopamina, serotonina) e/ou inibitórios (opioides endógenos, ácido gama aminobutírico, neuropeptídio Y, peptídio intestinal vasoativo [VIP], CRH, melatonina, e o produto do *MKRN3*) e pela ativação recíproca de mecanismos de comunicação glia-neurônio.

A kisspeptina é o principal peptídio estimulatório da secreção de GnRH, porém, os mecanismos que controlam sua ação ainda não são completamente esclarecidos. Os neurônios produtores de kisspeptina nos núcleos arqueado e periventricular anteroventral do hipotálamo também sintetizam neurocinina B e dinorfina, que exercem efeitos tanto estimulatórios como inibitórios sobre a secreção de kisspeptina e são chamados neurônios KNDy (produtores de kisspeptina-neurocinina B-dinorfina) (Lehman, 2010). Desta maneira, os neurônios KNDy exerçeriam um controle local refinado sobre a secreção de kisspeptina e poderiam ser alvo da retroalimentação negativa exercida pelo estradiol no período prépuberal. Há forte evidência de que os neurônios KNDy e suas projeções, incluindo o contato com os neurônios de GnRH tenham um papel central no mecanismo de retroalimentação negativa exercida pelos esteroides sexuais sobre a secreção de GnRH em roedores, ovelhas e primatas e possível participação na retroalimentação positiva do estradiol para induzir o pico pré-ovulatório de GnRH/IH em ovelhas (Lehman, 2010). Apesar de os efeitos da neurocinina B permanecerem controversos, está demonstrado que kisspeptina estimula e a dinorfina inibe a secreção de GnRH. Ou seja, os efeitos distintos dos esteroides ovarianos sobre estes dois peptídios ou seus receptores podem ter efeito relevante no controle da secreção de GnRH. No início da puberdade, postula-se que ocorra redução

dos efeitos inibitórios potenciais da neurocinina B, dinorfina e do estradiol (Ojeda, 2010).

Os astrócitos hipotalâmicos e outras células neurogliais também estão implicados na regulação da puberdade e na função reprodutiva. Eles secretam fatores de transformação de fibroblastos (TGF- β) e de crescimento epidermal (EGF), que se ligam em receptores nos neurônios de GnRH, estimulando o crescimento e a função neuronal. As células neurogliais são justapostas aos neurônios secretores de GnRH de modo dinâmico, e um incremento neste contato resulta em maior secreção de GnRH (Ojeda, 2010).

Finalmente, genes “superiores” como *enhanced at puberty 1 (EAPI)*, *thyroid transcript factor 1 (TTF1)* e *Oct2*, que codificam fatores de transcrição que se ligam nas regiões promotoras dos genes que codificam tanto fatores estimulatórios (kisspeptina) como inibitórios (pré-pró encefalinas) da secreção de GnRH, exercem papel relevante no controle da puberdade por meio de mecanismos ainda desconhecidos (Ojeda, 2010).

Regulação metabólica da puberdade

► Leptina

A hipótese da “*massa gorda crítica*” motivou historicamente a busca por fatores comuns responsáveis pelo controle integralizado do metabolismo energético, início de puberdade e fertilidade. Em 1994, a identificação da leptina, peptídio sintetizado pelos adipócitos, cujos valores séricos são proporcionais aos estoques de gordura corporal, desencadeou o interesse em compreender o papel deste hormônio na função reprodutiva (Hausman, 2012). Diversos estudos demonstraram que a leptina exerce efeitos fundamentais no controle metabólico da puberdade e da fertilidade e que concentrações adequadas desta adipocina são requeridas para a função reprodutiva normal. A leptina sinaliza a suficiência de energia, possibilitando que diversos sistemas fisiológicos, incluindo o cérebro, percebam a magnitude da reserva energética (Sanchez-Garrido, 2013).

A via neuroanatômica que interliga a sinalização da leptina aos neurônios de GnRH ainda é pouco esclarecida. Uma vez que estes neurônios não expressam as isoformas de

receptores LepR, é necessária uma via interneuronal composta por neurônios sensíveis à leptina e conectadas aos neurônios de GnRH. Devido à ação estimulatória da kisspeptina diretamente sobre estes neurônios, tal via emerge como principal candidata para mediar os efeitos da leptina sobre a secreção de LH (Hausman, 2012). Utilizando camundongos castrados *ob/ob* deficientes de leptina, foi possível identificar o controle regulatório do sistema kisspeptina sobre os neurônios de GnRH, excluindo a interferência dos esteroides sexuais gonadais (De Bond, 2014). Devido à falta de leptina circulante, estes camundongos, além de inférteis, eram obesos, porém apresentavam uma percepção de balanço energético negativo. Estes animais apresentavam uma expressão de mRNA de *kiss1* significativamente reduzida quando comparada com a dos animais selvagens. Isso foi parcialmente corrigido com a administração periférica exógena de leptina. Foi evidenciado o mRNA de LepRb em 40% dos neurônios de kisspeptina no núcleo arqueado, sugerindo que a leptina regula a expressão de *kiss1* (Smith, 2006). A restrição calórica e o jejum reduzem a expressão hipotalâmica do mRNA de kisspeptina em diversas espécies, e sua expressão também é suprimida durante a lactação (De Bond, 2014). A secreção de LH é prontamente restaurada nestas condições pelo tratamento com kisspeptina, que também restaura a secreção de LH em camundongos *ob/ob* deficientes de leptina.

Além da leptina, outros moduladores metabólicos também estão implicados na regulação dos neurônios de kisspeptina, como a ghrelina, pró-opiomelanocortina (POMC), ácido gama aminobutírico (GABA) e neuropeptídio Y (De Bond, 2014). A colocalização de mRNA de receptor da leptina com expressão gênica do NPY é uma forte evidência de que o NPY hipotalâmico é alvo para a leptina. O NPY, por sua vez, está implicado na secreção de GnRH em roedores, primatas, ovelhas, ruminantes e outros. Outra evidência é que o efeito orexígeno do NPY é neutralizado pela injeção intracerebroventricular de leptina. Porém, é provável que outros sistemas neuronais mediem a ação da leptina, visto que camundongos *ob/ob* portadores de mutação inativadora em homozigose no NPY tiveram a fertilidade apenas parcialmente restaurada pela administração de leptina. Evidências sugerem também a participação das fibras de POMC que estão em contato com os neurônios de kisspeptina. Os efeitos da leptina sobre a secreção de gonadotrofinas poderia ser mediado indiretamente pelos neurônios de kisspeptina via seus efeitos nos neurônios de NPY e POMC (De Bond, 2014).

Estudos conduzidos em modelos animais e em seres humanos com doenças do sistema metabólico, como do sistema reprodutivo (p. ex., hipogonadismo) e obesidade, demonstram algumas evidências controversas dos efeitos da leptina. Uma vez que injeções com essa substância aceleram a puberdade em roedoras fêmeas normais, isso sugere que massa gorda crítica seja requerida para iniciar a puberdade. Além disso, o tratamento crônico com leptina em camundongos *ob/ob* obesos deficientes de leptina não somente reduziu a ingestão alimentar e o peso corporal, mas também restaurou a fertilidade. As concentrações séricas de leptina aumentam durante a puberdade em diversas espécies animais (roedores, ruminantes e em mulheres) e a idade da menarca é inversamente relacionada com os valores de leptina no soro. Por outro lado, diversos estudos não foram capazes de reproduzir tais evidências, não observando modificações nas concentrações de leptina durante a puberdade, nem demonstrando seu efeito acelerador sobre a puberdade. Desta maneira, o conceito de que a leptina não é um fator desencadeador da puberdade, mas atua como um sinal permissivo que possibilita que a puberdade ocorra, é a teoria mais aceita.

Em seres humanos, os estudos epidemiológicos demonstram que os níveis de leptina são similares na fase pré-puberal em ambos os sexos, e as meninas apresentam uma concentração de leptina mais elevada do que os meninos nas fases mais adiantadas da puberdade. Uma vez que os estrógenos exercem efeito estimulatório sobre a leptina, independentemente da massa gorda corporal, sua elevação seria resultado do aumento da secreção de estradiol no início da puberdade, sendo a consequência, e não a desencadeadora do processo puberal, reforçando o seu papel permissivo sobre o eixo gonadotrófico. De fato, o estradiol modula a resposta do eixo gonadotrófico à leptina, além de regular a expressão do seu gene, aumentando a expressão do mRNA da leptina no tecido adiposo no período da puberdade. Isso foi associado à maior secreção de LH e ao aumento na expressão gênica da forma longa do receptor hipotalâmico de leptina (OB-rb).

Embora pacientes com mutações inativadoras em homozigose nos genes da leptina ou do seu receptor desenvolvam obesidade e hipogonadismo hipogonadotrófico, ao contrário, pacientes com história de diabetes lipoatrófico e leptina indetectável na circulação apresentaram maturação sexual normal e menarca, com gonadotrofinas e esteroides sexuais normais, apesar da deficiência grave de leptina.

Os efeitos centrais da administração intracerebroventricular de leptina em modelos animais dependem do estado metabólico. A leptina estimula a secreção de LH basal induzida pelo GnRH em ruminantes em jejum, o que não ocorre nos animais alimentados (Hausman, 2012). A localização da expressão de OB-rb nos núcleos ventromedial e arqueado do hipotálamo e na hipófise anterior de várias espécies animais sugere que a leptina atua no cérebro e/ou na hipófise para regular a secreção de gonadotrofinas.

De modo intrigante, alguns estudos revelaram que a deleção dos receptores de leptina nos neurônios de kisspeptina no núcleo arqueado hipotalâmico em camundongos não impedi os animais de desenvolverem a puberdade e tornarem-se férteis (Elias, 2012).

Os receptores de kisspeptina (Kiss1r), expressos nos neurônios de GnRH, estão expressos também em outras áreas do cérebro, bem como na periferia, sugerindo outros efeitos da sinalização da kisspeptina além da função reprodutiva (Elias, 2012). Os neurônios de kisspeptina podem estimular diretamente os neurônios anorexígenos POMC e indiretamente inibir os neurônios orexígenos NPY, exercendo um papel na regulação do balanço energético. A kisspeptina pode ainda ter um papel na ingestão alimentar e na homeostase da glicose.

Finalmente, os neurônios KNDy expressam receptores de leptina, e a restrição alimentar inibe a expressão de mRNA de *kiss1* em roedores. Logo, um alvo para a ação da leptina seria esta população neuronal (Louis, 2011).

Efeitos periféricos dose-dependentes da leptina foram confirmados pela identificação de receptores de leptina nas células foliculares e da granulosa no ovário humano. O tratamento com doses suprafisiológicas de leptina inibe a esteroidogênese ovariana, enquanto doses fisiológicas estimulam a esteroidogênese *in vitro*, independentemente do IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina (Hausman 2012). Desta maneira, a leptina pode modular diretamente o desenvolvimento e a função folicular ovariana. Além disso, a leptina pode exercer papel na função luteal, visto que a infusão de altas doses de leptina na artéria ovariana não teve efeito sobre a secreção de estradiol, mas aumentou a síntese de progesterona pelo corpo lúteo. Além disso, a exposição de folículos pré-ovulatórios à leptina aumentou a capacidade esteroidogênica das células lúteas. A produção aumentada de progesterona foi

associada à expressão aumentada da proteína regulatória aguda esteroidogênica (StAR), que pode representar o evento chave do controle que a leptina exerce sobre a esteroidogênese (Hausman, 2012).

Em resumo, esta substância exerce efeitos tanto centrais como periféricos para modular a função reprodutiva, principalmente no sexo feminino. No nível central, os neurônios de kisspeptina representam o principal mediador dos efeitos da leptina sobre a secreção de GnRH e consequentemente das gonadotrofinas. Se o efeito da leptina sobre os neurônios de kisspeptina é direto ou indireto ainda não está completamente esclarecido. Uma representação esquemática da interação potencial entre as vias metabólicas e o eixo reprodutivo está ilustrada na Figura 44.2.

► Insulina

A insulina, produto da célula β pancreática, exerce seu efeito central no hipotálamo, regulando o balanço energético, e também parece regular a secreção de GnRH por um mecanismo interneuronal. Camundongos com deleção seletiva de receptor de insulina nos neurônios de kisspeptina apresentam atraso puberal e retardo na abertura vaginal, indicando que os neurônios de kisspeptina são os mediadores dos efeitos da insulina sobre a função reprodutiva. Entretanto esses efeitos são limitados somente ao início da puberdade, uma vez que os animais são férteis e não há prejuízo na secreção de gonadotrofinas e esteroides sexuais. Por outro lado, o tratamento com insulina não parece restaurar a expressão de mRNA de *kiss1* de ratos diabéticos. Logo, o papel mediador dos neurônios de kisspeptina relacionado com os efeitos da insulina no cérebro não estão elucidados (De Bond, 2014).

► Ghrelina

Hormônio sintetizado no estômago, associado ao controle neural do apetite e do metabolismo. Ao contrário da leptina e da insulina, a ghrelina tem efeito orexígeno e também afeta o eixo reprodutivo. Em condições de balanço energético negativo, a elevação da ghrelina plasmática suprime a secreção de GnRH. Os neurônios de kisspeptina mais uma vez parecem ser os mediadores do efeito deste hormônio. A ghrelina poderia inibir diretamente a ação da kisspeptina sobre o eixo reprodutivo,

visto que reduz significativamente a resposta secretória de LH diante do estímulo com kisspeptina-10. Durante o jejum ou tratamento com ghrelina exógena, a expressão de mRNA de *kiss1* no núcleo periventricular anteroventral está reduzida sem afetá-lo no núcleo arqueado, indicando que a ghrelina pode utilizar os neurônios de kisspeptina para suprimir a secreção de LH. A ghrelina exerce seus efeitos sobre o receptor secretagogo do hormônio de crescimento (GHSR) no cérebro, porém, não há uma clara evidência neuroanatômica ligando o circuito neural do GHSR ao reprodutivo. Nem os neurônios de GnRH e de kisspeptina expressam GHSR, logo qualquer efeito da ghrelina sobre os neurônios de kisspeptina deve ser indireto (De Bond, 2014).

Além disso, a adiposidade reduz as concentrações das globulinas ligadoras de esteroides sexuais (SHBG), que, por sua vez, aumentam a biodisponibilidade de esteroides sexuais, incluindo o estradiol, que poderia exercer efeito estimulatório na secreção do GnRH hipotalâmico, via estímulo dos neurônios de kisspeptina. Um mecanismo periférico de aromatização excessiva dos precursores adrenais no tecido adiposo, visto que a expressão de aromatase é elevada nesse tecido, contribuiria para estrogenização sem ativação central do eixo gonadotrófico. A hiperinsulinemia e a resistência insulínica associadas à obesidade podem promover o início da puberdade. A hiperinsulinemia facilitaria o ganho de peso e crescimento puberal, bem como o incremento da esteroidogênese ovariana estimulada pelo LH e suprarrenal. Por sua vez, as concentrações elevadas de andrógenos promoveriam o desenvolvimento puberal, exercendo suas ações na periferia ou diretamente sobre o eixo gonadotrófico.

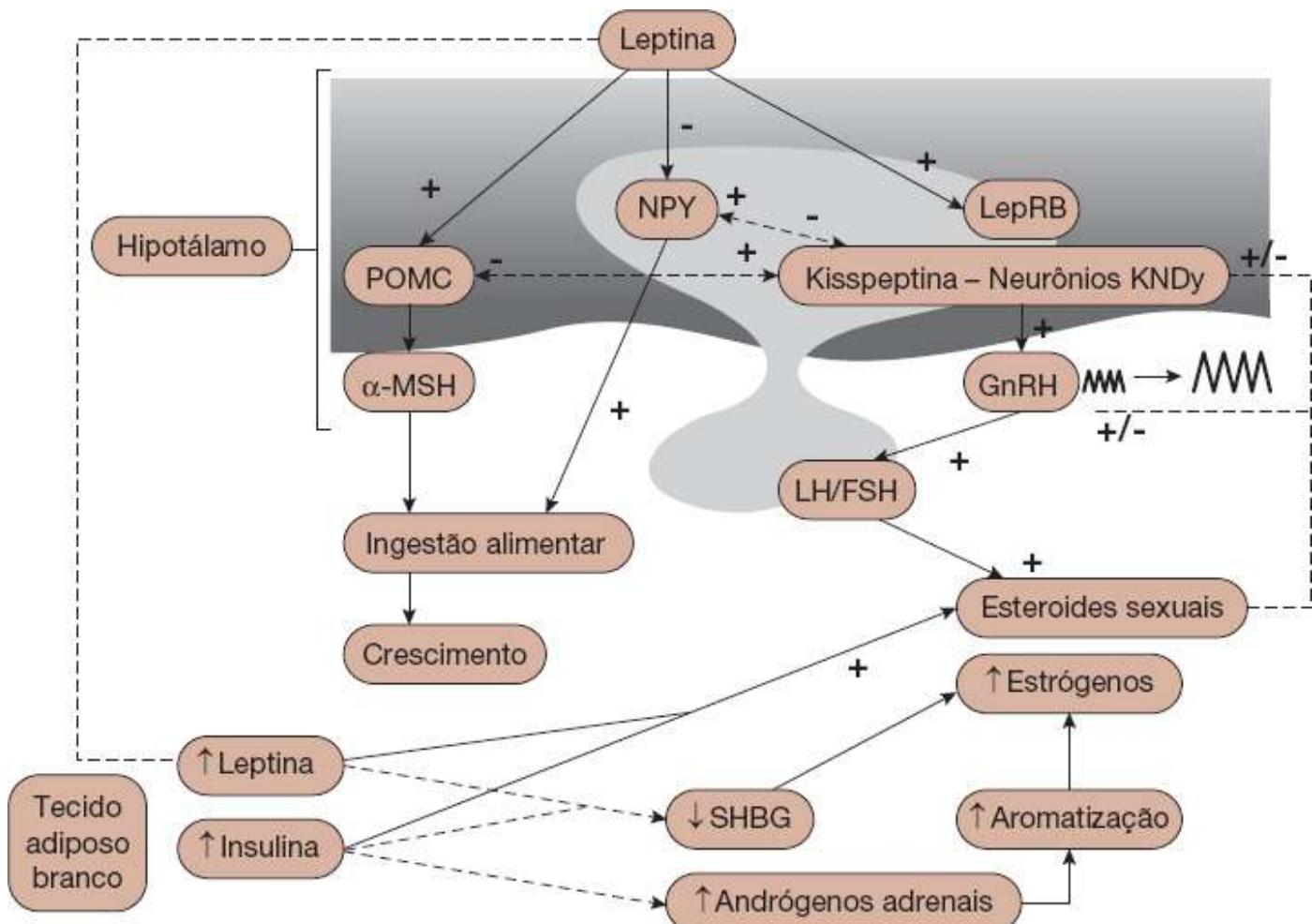


Figura 44.2 Interação do sistema metabólico e eixo reprodutivo: ações central e periférica da leptina. A leptina é sintetizada no tecido adiposo branco e secretada para a circulação periférica. No hipotálamo, ela suprime a atividade do neuropeptídio Y (NPY), peptídio orexigênico, reduzindo os efeitos estimulatórios sobre a ingestão alimentar e os efeitos inibitórios sobre os neurônios de kisspeptina. A leptina estimula diretamente os neurônios de proopiomelanocortina (POMC) e hormônio melanocítico estimulante (α -MSH), suprimindo a ingestão alimentar. A ativação da POMC estimula os neurônios de kisspeptina. A leptina estimula diretamente os neurônios KNDy, que sintetizam kisspeptina-neurocinina-B-dinorfina, estimulando a síntese e a secreção pulsátil do GnRH hipotalâmico. A leptina poderia ter efeito direto nos gonadotrofos hipofisários, aumentando a sensibilidade ao GnRH. Perifericamente, a leptina e a insulina estimulam diretamente a síntese ovariana de estrógenos, a síntese adrenal de andrógenos com consequente aumento da aromatização pelo tecido adiposo, além de reduzir as concentrações de SHBG, aumentando as concentrações periféricas de estrógenos. As linhas pontilhadas se referem a mecanismos hipotéticos.

Finalmente, a compreensão da integração entre os sinais metabólicos periféricos e a função reprodutiva, representada pelo controle da secreção de GnRH, avançou significativamente, porém, muitos pontos precisam ser elucidados. Leptina, insulina e ghrelina, exercendo seus efeitos centrais direta ou indiretamente via neurônios de kisspeptina, constituem os principais mediadores da interação metabolismo-reprodução. Outros sistemas como neurônios orexígenos de NPY e de peptídeos relacionados com proteína agouti (AgRP), neurônios anorexígenos de próopiomelanocortina (POMC) e cocaína e anfetamina-dependentes (CART) representam outros intermediários potenciais, visto que a maioria dos neurônios NPY/AgRP e POMC/CART no núcleo arqueado expressam receptores LepR_L receptores para insulina e GHSR (De Bond, 2014). Se estas vias estão envolvidas ativamente no controle metabólico dos neurônios de kisspeptina, ainda é desconhecido.

Influência da adiposidade no início da puberdade humana

A prevalência crescente de sobrepeso e obesidade, resultado de vários fatores como o ambiente obesogênico, estilo de vida sedentário, grande oferta de alimentos associados à suscetibilidade genética, tem sido associada à antecipação da puberdade em ambos os sexos. De fato, diversos estudos epidemiológicos revelam uma associação evidente entre valores aumentados de índice de massa corporal (IMC) e de desenvolvimento puberal antecipado nas meninas (De Leonibus, 2012). Nos meninos, o efeito do excesso de adiposidade sobre o desenvolvimento puberal é controverso, embora a maioria dos estudos demonstre que a obesidade está associada à puberdade antecipada (Wagner, 2012).

No sexo feminino, os efeitos da adiposidade sobre a idade da menarca, de início do desenvolvimento mamário e dos pelos pubianos têm sido extensamente avaliados por meio de estudos epidemiológicos transversais, o que metodologicamente é criticável para estabelecer uma relação causa-efeito (Wagner, 2012). Tais estudos mostram claramente que meninas com IMC mais alto têm maior probabilidade de apresentar menarca mais cedo e que existe relação entre IMC e início da puberdade. Os parâmetros utilizados para determinar este início são heterogêneos entre os estudos: um estudo dinamarquês examinou a associação entre IMC na idade pré-puberal e tempo de

puberdade avaliada pela idade de início do estirão de crescimento e pico da velocidade de crescimento. A análise dos dados de mais de 156.000 crianças demonstrou que, enquanto o IMC na idade de 7 anos era inversamente associado à idade de início do estirão de crescimento puberal e pico de velocidade de crescimento, uma tendência descendente na idade de puberdade em ambos os sexos foi evidente durante as quatro décadas do estudo, independentemente do IMC. Estas análises possibilitam concluir que a obesidade não é o único fator responsável pelo declínio na idade de início da puberdade e da menarca, e alguns eventos na fase pré e pós-natal poderiam estar envolvidos. O baixo peso e a altura ao nascimento, assim como o ganho rápido de peso na infância, estão associados à idade de menarca adiantada nas meninas. A rápida aquisição de peso na infância está associada a concentrações elevadas de IGF-1 e resistência insulínica, redução das concentrações de SHBG e concentrações elevadas de andrógenos adrenais e de leptina. Um estudo demonstrou que o menor tamanho ao nascimento e o maior ganho ponderal dos 4 meses a 1 ano de vida estão associados à idade mais precoce da menarca. Além disso, o ganho de peso precoce e rápido durante a infância está relacionado com o maior risco de sobrepeso e obesidade entre 5 e 8 anos de idade (Dunger, 2006).

A influência de fatores ambientais na idade de início da puberdade, como a exposição aos desreguladores endócrinos (DE) com ação estrogênica ou antiandrogênica, tem sido estudada nos últimos anos. Os efeitos da migração sobre a idade de início da puberdade também sugerem uma forte influência dos fatores ambientais. Os mecanismos pelos quais tais DE poderiam interferir no tempo da puberdade envolvem tanto a ação central como periférica de tais substâncias e novos conceitos também sugerem que os DE poderiam estar associados a alterações no balanço energético e ao consequente aumento da adiposidade (Wagner, 2012).

Um estudo suíço, longitudinal, envolvendo 650 meninas com obesidade, entre 6 e 18 anos, não demonstrou diferença significativa no tempo médio de ocorrência de pubarca, comparadas à população geral. Entretanto, o estadiamento Tanner 3 para mamas foi alcançado mais precocemente (11,6 anos *versus* 12,2 anos) e os valores de sulfato de DHEA foram mais elevados nas meninas entre 6 e 8 anos e 12 e 18 anos, comparadas com a população de referência. Este estudo não avaliou a idade de menarca. Porém, uma pesquisa chilena revelou uma forte correlação negativa entre o escore-z do IMC e a idade da menarca. Desta maneira, diversas questões permanecem

ao considerarmos como a obesidade e o início e a progressão da puberdade estão conectados.

Nos meninos, a associação entre adiposidade e tempo de puberdade é menos evidente. Enquanto a maioria dos estudos europeus revela que a obesidade está associada à puberdade e ao engrossamento da voz mais precoce, os estudos americanos demonstram o efeito oposto, sendo esta associada à puberdade atrasada nos meninos. Enquanto um estudo alemão não encontrou associação entre o IMC na idade pré-puberal e o início do estirão do crescimento, o estudo dinamarquês reportou associação negativa entre estas variáveis. Este estudo demonstrou que o maior IMC estava associado ao declínio na idade de início da puberdade, bem como ao engrossamento mais precoce da voz em meninos em um estudo longitudinal. Avaliando duas coortes, uma de 1991-1993 ($n = 824$) e outra de 2006-2008 ($n = 824$), os pesquisadores demonstraram declínio na idade de início da puberdade (11,92 para 11,66 anos), avaliada pelo volume testicular > 3 ml, associada ao aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade. Este estudo avaliou também as concentrações de LH e testosterona, e concluiu que o início mais precoce da puberdade se deve à ativação mais precoce do eixo gonadotrófico, uma vez que os valores de LH ajustados para a idade eram significativamente mais elevados comparando as duas coortes. Curiosamente, os valores de testosterona também se elevaram mais precocemente, porém, na idade entre 18 e 20 anos, os valores foram significativamente menores na coorte atual, implicando fatores ambientais e genéticos para tal achado (Sorensen, 2010). O estudo suíço revela associação entre maior IMC na idade pré-puberal e idade mais precoce de pico de velocidade de crescimento.

Os estudos americanos NHANES e NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*) associaram sobrepeso/obesidade (IMC > 85 e > 95 percentil, respectivamente) em meninos à maturação sexual mais tardia. Tais estudos avaliaram a puberdade pelo método visual de Marshall & Tanner. No estudo longitudinal do NICHD os meninos com maior IMC na infância (média de escore-z de IMC de 1,84 aos 11,5 anos) tendiam a entrar na puberdade mais tarde do que os controles magros. Outro estudo longitudinal americano, avaliando 401 meninos, encontrou uma associação negativa entre o IMC elevado e a idade de início da puberdade, também avaliado pelo método de Tanner. Neste estudo, 14% dos meninos

com obesidade e 13,3% daqueles com sobrepeso eram pré-púberes na idade de 11,5 anos, em contraste com apenas 7,7% dos meninos com IMC normal (Lee, 2010 Tinggaard, 2012).

Esses achados discordantes são, em parte, devido às dificuldades metodológicas para avaliar a puberdade no sexo masculino. Poucos estudos avaliam de modo direto os estádios puberais no sexo masculino, utilizando-se apenas do método visual de Marshall & Tanner, sem avaliar volume ou diâmetro testicular, ou então utilizando a idade do início do estirão puberal e do pico de velocidade de crescimento ou idade de mudança na voz, que são medidas pouco acuradas. A realização de ultrassonografia testicular e medidas hormonais, embora ideais, não são viáveis em estudos epidemiológicos. Do mesmo modo, uma padronização universal para avaliação da puberdade masculina é essencial para obter correlações confiáveis entre as variáveis (Tinggaard, 2012).

Ao contrário da relação linear entre IMC e idade de menarca nas meninas, no sexo masculino parece existir uma relação não linear entre obesidade e puberdade. Enquanto um leve aumento do IMC (sobrepeso) pode estar associado ao adiantamento da puberdade, o aumento significativo do IMC (obesidade) está associado à puberdade mais tardia nos meninos. Não devem ser excluídas as restrições sobre a medida de adiposidade pelo IMC, visto que, na infância, as modificações no IMC refletem principalmente mudanças na estatura, em vez de na composição corporal durante este período do desenvolvimento (Wagner, 2012). Além disso, o IMC na infância está mais associado à massa magra do que à massa gorda. Outras metodologias que avaliam a adiposidade, estabelecendo o percentual de massa gorda, como a bioimpedanciometria e a densitometria de corpo inteiro, podem informar dados mais acurados que possibilitem compreender a associação entre puberdade e adiposidade.

Evidências genéticas da associação entre puberdade e adiposidade

Uma vez que tanto o tempo de início da puberdade como a adiposidade estão sob significativa influência de fatores genéticos, é desafiador encontrar variantes genéticas que expliquem, pelo menos em parte, as variações destas características biológicas.

Aproximadamente 40 a 70% das diferenças interindividuais no peso e composição

corporais parecem decorrer de variação genética, e numerosos genes identificados parecem estar associados à regulação do peso corporal. Em contrapartida, fatores metabólicos são reguladores do eixo gonadotrófico e da variação no início da puberdade, mas tais influências estão sobre controle genético. Estudos populacionais demonstram que o tempo da puberdade varia entre grupos raciais, sofrendo influência socioeconômica e genética, visto que há concordância entre as idades de menarca entre mãe e filha e a grande similaridade na idade de puberdade de gêmeos monozigóticos. O cálculo de hereditabilidade nestes estudos sugere que até 50 a 80% da variação no início da puberdade podem ser controlados geneticamente. Visto que alterações no tempo de início da puberdade estão correlacionadas com um risco maior de desenvolvimento de síndrome metabólica, como obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, bem como neoplasias hormônio-dependentes ao longo da vida, a maquinaria molecular que dirige o desenvolvimento puberal é pouco conhecida. Fatores genéticos e ambientais devem contribuir para o incremento da adiposidade pré-puberal, resultando em menarca mais precoce, baixa estatura e ganho de peso em mulheres adultas. Desta maneira, a compreensão da relação entre idade da menarca e obesidade pode ter implicação em saúde pública.

De fato, o gene associado à obesidade e à massa gorda (FTO) está relacionado ao declínio na idade de menarca e ao aumento do IMC na infância e na vida adulta. No estudo de variantes alélicas candidatas ou polimorfismos, também denominados SNPs, foram identificados 11 *loci* (plural de *locus* – local fixo no cromossomo onde está localizado um gene ou marcador genético) relacionados com a adiposidade (IMC e circunferência do quadril), que também foram associados à idade de menarca entre mulheres europeias.

A utilização de estudos de associação do genoma ampliado (GWAS) possibilitou identificar 32 novos *loci* genéticos e vias associadas ao tempo de puberdade, muitos dos quais também associados às medidas de obesidade ao longo da vida, principalmente no sexo feminino. Os principais estudos europeus avaliaram a associação da idade de menarca, marcador tardio da puberdade feminina relativamente fácil de obter, com as variantes genéticas.

Dois estudos de GWAS do consórcio *Genetic Investigation of Anthropometric Traits* (GIANT) expandiram o número de *loci* associados a adiposidade geral (IMC) e

central (relação cinturaquadril ajustada para o IMC), descrevendo novos *loci* distintos para cada uma destas medidas em mulheres europeias, refinando as análises de associação (Graff, 2013; Monda, 2013).

Estudos de associação de genes candidatos apontaram para o envolvimento de um número de vias genéticas, a maioria envolvida na sinalização e no transporte dos hormônios sexuais, como genes do receptor estrogênico e SHBG e na biossíntese e metabolismo do estrógeno, como *CYP17*, *CYP19*, *CYP1A1*, e *CYP1B1*, embora muitas dessas associações não tenham sido reproduzidas por outros estudos. Em 2009, quatro grandes estudos de GWAS em mulheres com ancestrais europeus foram publicados e identificaram dois novos *loci* associados à idade de menarca, *LIN28B* e uma região intergênica 9q13.2 (He, 2013; Ong, 2009; Perry, 2009; Sulem, 2009). Algumas dessas variantes estavam envolvidas na taxa de crescimento geral, como as variantes do *LIN28B* estavam associadas a tempo de puberdade, altura e IMC em crianças, bem como ao tamanho corporal e ao traço puberal em modelos animais. Variantes próximas da região 9q13.2 também estão associadas à altura nos estudos de GWAS (He, 2013). Mais recentemente, um estudo de GWAS em mais de 85.000 mulheres identificou mais de 30 *loci* significativamente associados à idade de menarca, além de 10 *loci* sugestivos, compreendendo 42 *loci* associados à idade de menarca. Algumas destas variantes já tinham sido previamente identificadas como *loci* de obesidade, enfatizando o compartilhamento de mecanismos genéticos entre adiposidade e tempo de menarca nas mulheres. Em relação ao tempo de menarca das meninas afro-americanas, é sabido que ocorre 4 a 6 meses mais cedo, e existe uma maior prevalência de doenças metabólicas, como obesidade, pré-diabetes e síndrome metabólica, quando comparadas com mulheres da raça branca (Demerath, 2013). Uma metanálise de 15 estudos sugeriu evidências para a associação entre a idade de menarca em mulheres afro-americanas com variantes em *loci* envolvidos no crescimento e na sinalização da insulina, múltiplas associações independentes de variáveis próximas do *RORA* (receptor órfão A do ácido retinoico), previamente identificado como um possível *locus* de menarca em mulheres europeias, confirmado generalização étnica da maioria dos *loci* associados à idade de menarca em mulheres europeias.

Na busca de base genética comum para idade de puberdade em ambos os性os, um estudo de GWAS foi conduzido com 3.769 meninos de 4 coortes independentes e 6.147 meninas (Cousminer, 2014). Nos meninos com idade entre 12,6 e 15 anos, o

estadiamento puberal foi avaliado de acordo com o método visual de Tanner ou por relato usando fotografias e desenhos. Para avaliar o início da puberdade nas meninas, foi utilizado o desenvolvimento mamário Tanner 2 nas meninas, que variou entre 10,5 e 12,5 anos. Houve associação entre IMC mais elevado e puberdade adiantada nas meninas. Enquanto a relação entre IMC e início de puberdade em meninos permanece controversa, a maioria dos estudos demonstra que a obesidade está associada à puberdade mais precoce, com um subgrupo de meninos com sobrepeso revelando atraso no desenvolvimento puberal. Desta maneira, a análise de associação entre *loci* de adiposidade conhecidos e estadiamento puberal foi testada, sendo demonstrada uma associação em ambos os sexos entre SNPs relacionados com IMC e estadiamento puberal. A maioria dos alelos associada ao IMC elevado estava associada ao início puberal mais precoce, principalmente nas meninas, em concordância com os estudos que associaram IMC e idade de menarca. A importância deste estudo também se pauta na demonstração de que os *loci* associados à idade de menarca parecem ser importantes para o desenvolvimento puberal em ambos os sexos. Nos meninos, a relação entre IMC e puberdade não foi linear, estando alguns *loci* relacionados com o IMC elevado em associação com desenvolvimento puberal antecipado, e diversos outros alelos revelando associação oposta, com atraso puberal. Por exemplo, um alelo no *MC4R* (*rs571312*), um *locus* sabidamente relacionado com IMC aumentado, que não foi previamente associado à puberdade, mostrou, neste estudo, associação com desenvolvimento puberal atrasado nos meninos. Estes dados suportam os achados de estudos epidemiológicos que não demonstram uma clara associação entre aumento da adiposidade e avanço puberal no sexo masculino. Foi identificado o primeiro *locus* para o desenvolvimento puberal masculino no cromossomo 16, próximo ao gene *myocardin-like 2* (*MKL2*), que está associado ao início de puberdade e ao estirão de crescimento (Cousminer, 2014).

Considerações finais

A puberdade é um fenômeno complexo regulado por diversos mecanismos hormonais e não hormonais. Dentre eles, o *status* energético e metabólico do organismo certamente influencia o início e a progressão do desenvolvimento puberal. A compreensão da interação entre as vias de sinalização do controle neuroendócrino e do controle

metabólico da puberdade auxilia na elaboração de hipóteses que estão sendo cada vez mais estudadas em modelos animais e em seres humanos. A interação entre a leptina e os neurônios de kisspeptina emerge como ponto central na comunicação entre o tecido adiposo e o controle central da secreção de GnRH, por meio de mecanismos ainda não totalmente esclarecidos.

As evidências epidemiológicas e os estudos em modelos animais reforçam a influência da adiposidade sobre o início da puberdade humana. Tal influência parece ser mais evidente no sexo feminino, embora os estudos no sexo masculino sejam menos esclarecedores. A melhora das condições nutricionais resultando em maior adiposidade foi concomitante ao adiantamento na idade do início da puberdade, principalmente em meninas. Nos meninos, a associação entre adiposidade e idade de puberdade não é linear, sendo a obesidade associada ao início precoce da puberdade e a magreza e o sobrepeso associados ao atraso puberal.

No entanto, a falta de padronização dos parâmetros para estudar o início da puberdade em ambos os sexos, bem como dos instrumentos para medir a adiposidade corporal nos estudos epidemiológicos, resulta em dados conflitantes sobre a interação adiposidade e puberdade.

Estudos de associação de polimorfismos de genes candidatos ou estudos de associação do genoma ampliado (GWAS) demonstraram uma associação forte entre variantes alélicas relacionadas com adiposidade e puberdade, bem como identificaram novos *loci* potencialmente envolvidos nestes dois traços complexos da espécie humana.

Bibliografia recomendada

- Cousminer DL, Stergiakouli Eet al. Genome-wide association study of sexual maturation in males and females highlights a role for body mass and menarche *loci* in male puberty. *Hum Mol Genet*. 2014; 23(16): 4452-64.
- De Bond JA, Smith JT. Kisspeptin and energy balance in reproduction. *Reproduction* 2014; 147(3): R53-63.
- De Leonibus C, Marcovecchio ML. Update on statural growth and pubertal development in obese children. *Pediatr Rep*. 2012; 4(4): e35.
- Demerath EW, Liu CTet al. Genome-wide association study of age at menarche in African-American women. *Hum Mol Genet*. 2013; 22(16): 3329-46.
- Dunger DB, Ahmed MLet al. Early and late weight gain and the timing of puberty. *Mol*

- Cell Endocrinol. 2006; 254-255: 140 a 5.
- Elias CF. Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions. Trends Endocrinol Metab. 2012; 23(1): 9-15.
- Graff M, Ngwa J *et al*. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic *loci* over the life course. Hum Mol Genet. 2013; 22(17): 3597-607.
- Hausman GJ, Barb CR *et al*. Leptin and reproductive function. Biochimie. 2012; 94(10): 2075-81.
- He C, Kraft P *et al*. Genome-wide association studies identify *loci* associated with age at menarche and age at natural menopause. Nat Genet. 2013; 41(6): 724-8.
- Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. Pediatrics. 2008; 121 Suppl 3: S208-17.
- Lee JM, Kaciroti N *et al*. Body mass index and timing of pubertal initiation in boys. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010; 164(2): 139-44.
- Lehman MN, Coolen LM *et al*. Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. Endocrinology. 2010; 151(8): 3479-89.
- Louis GW, Greenwald-Yarnell M *et al*. Molecular mapping of the neural pathways linking leptin to the neuroendocrine reproductive axis. Endocrinology. 2011; 152(6): 2302-10.
- Macedo DB, Cukier P *et al*. Advances in the etiology, diagnosis and treatment of central precocious puberty. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58(2): 108-17.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969; 44(235): 291-303.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970; 45(239): 13-23.
- Monda KL, Chen GK *et al*. A meta-analysis identifies new *loci* associated with body mass index in individuals of African ancestry. Nat Genet. 2013; 45(6): 690-6.
- Ojeda SR, Dubay C *et al*. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. Mol Cell Endocrinol. 2010; 324(1 a 2): 3-11.
- Ong KK, Elks CE *et al*. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. Nat Genet. 2009; 41(6): 729-33.
- Perry JR, Stolk L *et al*. Meta-analysis of genome-wide association data identifies two *loci* influencing age at menarche. Nat Genet. 2009; 41(6): 648-50.
- Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty: roles of leptin and kisspeptins. Horm Behav. 2013; 64(2): 187-94.
- Smith JT, Acohido BV *et al*. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob

- mouse. *J Neuroendocrinol.* 2006; 18(4): 298-303.
- Sorensen K, Aksglaede *Let al.* Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(1): 263-70.
- Sorensen K, Mouritsen A *et al.* Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012; 77(3): 137-45.
- Sulem P, Gudbjartsson DF *et al.* Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche. *Nat Genet.* 2009; 41(6): 734-8.
- Tinggaard J, Mieritz MG *et al.* The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19(3): 197-203.
- Wagner IV, Sabin MA *et al.* Effects of obesity on human sexual development. *Nat Rev Endocrinol.* 2012. 8(4): 246-54.

Obesidade e Gestação

Patricia Sampaio Gadelha e Cintia Cercato

Introdução

Parte da epidemia mundial, é notável a ocorrência de obesidade em mulheres em idade reprodutiva, além do aumento de ganho de peso na gestação, o que é associado a inúmeros riscos maternos e perinatais. Nos EUA, dados do NHANES 2003-200 mostram que 28,9% das mulheres em idade fértil (20 a 39 anos) têm índice de massa corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$. No Brasil, dados do IBGE indicam que mais da metade (51,9%) das brasileiras entre 20 e 44 anos estão com IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$, sendo esses índices piores em populações de classes sociais menos favorecidas.

O ganho de peso ideal na gestação é baseado nas recomendações do Institute of Medicine (IOM-2009) e leva em consideração o IMC pré-concepcional da paciente (Tabela 45.1).

Essa recomendação baseia-se no fato de que mulheres que mantêm seu peso dentro dos limites propostos têm menos chance de ter filhos nos extremos de peso para idade gestacional. Infelizmente, o que acontece é que 2/3 das mulheres ganham mais peso do que o recomendado, o que não só traz complicações durante a gestação, mas também contribui para a retenção de peso pós-parto e, assim, para o desenvolvimento da obesidade e suas complicações ao longo da vida.

O Ministério da Saúde relata que o ganho de peso normal se deve a dois componentes:

- Produtos da concepção:
 - Feto: 2,7 kg a 3,6 kg

- Líquido amniótico: 0,9 kg a 1,4 kg
 - Placenta: 0,9 kg a 1,4 kg.
- Aumento dos tecidos maternos:
- Expansão do volume sanguíneo: 1,6 kg a 1,8 kg
 - Expansão do líquido extracelular: 0,9 kg a 1,4 kg
 - Crescimento do útero: 1,4 kg a 1,8 kg
 - Aumento do volume de mamas: 0,7 kg a 0,9 kg
 - Aumento dos depósitos maternos – tecido adiposo: 3,6 kg a 4,5 kg.

De acordo com a situação nutricional inicial da gestante (baixo peso, adequado, sobrepeso ou obesidade), há uma faixa de ganho de peso recomendada por trimestre. É importante que na primeira consulta a gestante seja informada sobre os valores adequados para sua situação. Pacientes com baixo peso devem ganhar 2,3 kg no primeiro trimestre e 0,5 kg/semana nos segundo e terceiro trimestres. Da mesma forma, gestantes com IMC adequado devem ganhar 1,6 kg no primeiro trimestre e 0,4 kg por semana nos segundo e terceiro trimestres. Gestantes com sobrepeso devem ganhar até 0,9 kg no primeiro trimestre e gestantes obesas não necessitam ganhar peso algum no primeiro trimestre. Já no segundo e terceiro trimestres as gestantes com sobrepeso ou obesas devem ganhar 0,3 kg/semana.

Para facilitar o acompanhamento do peso de gestantes utilize a Figura 45.1 e a Tabela 45.2.

Repercussões da obesidade sobre a fertilidade e a concepção

Muitos estudos já demonstraram associação de obesidade a subfertilidade, assim como a redução do peso em mulheres obesas inférteis esteve associada ao aumento da frequência de ovulação e probabilidade de gravidez. Em mulheres obesas a subfertilidade é decorrente de disfunção ovulatória, marcadamente pela maior prevalência de síndrome dos ovários policísticos (SOP). A SOP ocorre pela maior resistência insulínica (RI) inerente à obesidade que leva ao acúmulo de androgênios no microambiente ovariano, impedindo a maturação folicular e a ovulação. Esse dado é corroborado pelo fato de que o tratamento de SOP com metformina pode induzir a

ovulação, ratificando o conceito de que a RI seja importante no desenvolvimento da SOP. Também já foi demonstrado maior risco de abortamento espontâneo em gestantes obesas.

Estudos que analisaram fertilidade após cirurgia bariátrica (CB) comprovaram que a perda de peso melhorou a fertilidade e colaborou com a regularização dos ciclos menstruais da maioria das pacientes.

Repercussões da obesidade sobre a gestação

A incidência de diabetes *mellitus* gestacional (DMG) em gestantes obesas é 3 vezes maior do que na população geral, fato decorrente de maior RI encontrada em grávidas obesas do que em gestantes de peso adequado (já sabidamente mais resistentes que população não grávida). A prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) pré-gestacional também é maior nessa população. A triagem com glicemia de jejum (GJ) ainda no primeiro trimestre detecta pacientes previamente diabéticas não diagnosticadas. Mulheres obesas com antecedente de DMG têm 2 vezes mais chance de desenvolver DM2 no futuro do que magras com o mesmo antecedente.

Tabela 45.1 Ganho de peso recomendado de acordo com o IMC materno pré-gestacional.

IMC antes da gestação (kg/m^2)	Ganho de peso (kg)
Baixo peso (< 19,8)	12,5 a 18
Adequado (19,9 a 24,9)	11,5 a 16
Sobrepeso (25 a 29,9)	7 a 11,5
Obesidade (> 29,9)	5 a 9

IMC: índice de massa corporal.

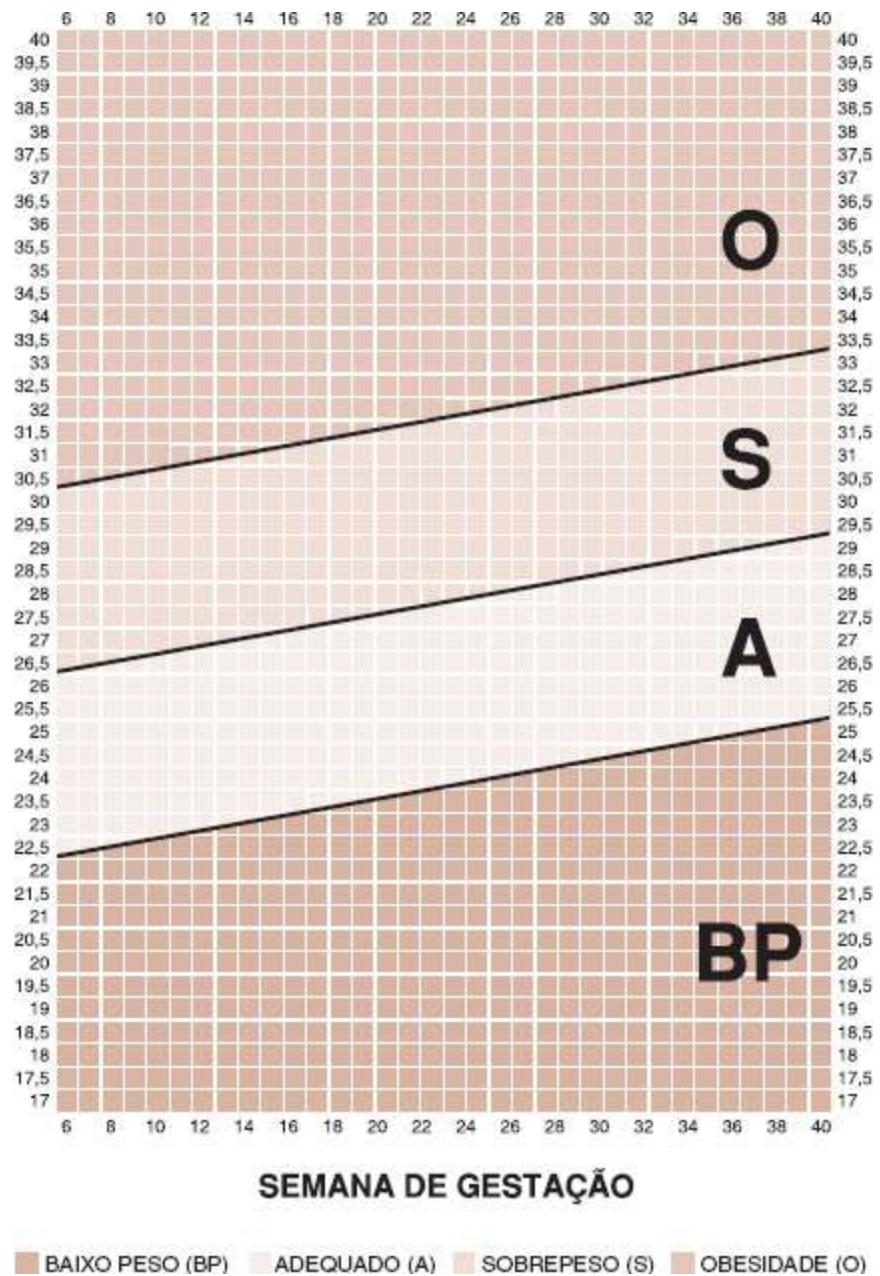


Figura 45.1 Acompanhamento nutricional de gestante. Índice de Massa Corporal (IMC) na segunda semana de gestação.

Peso materno é um fator de risco independente para pré-eclâmpsia, havendo evidências comprovadas de que o risco de pré-eclâmpsia dobra a cada aumento de 5 a 7 kg/m² no IMC pré-gestacional.

Gestantes obesas também estão expostas a um risco maior de parto pós-termo e infecções do trato urinário durante a gestação. De modo contrário, têm menor risco de parto pré-termo e anemia.

Repercussões sobre o parto

Em gestantes obesas, é maior a probabilidade de trabalho de parto prolongado, provavelmente devido a um menor tônus miometrial. A prevalência de parto cesáreo também é maior nessa população de pacientes, independentemente de complicações pré-natais, tamanho materno ou idade gestacional. Os fatores contribuintes para a maior frequência dessa via de parto são desproporção céfalopélvica e distocia por aumento de tecidos moles depositado na pelve materna. O parto cesáreo, comparado ao parto por via vaginal, é mais propenso a complicações diversas, como infecção de ferida, tromboembolismo e endometrite.

Tabela 45.2 Avaliação do estado nutricional da gestante segundo índice de massa corporal (IMC) por semana gestacional.

Semana gestacional	Baixo peso (BP) IMC ≤	Adequado (A) IMC entre		Sobrepeso (S) IMC entre		Obesidade (O) IMC ≥
6	19,9	20,0	24,9	25,0	30,0	30,1
8	20,1	20,2	25,0	25,1	30,1	30,2
10	20,2	20,3	25,2	25,3	30,2	30,3
11	20,3	20,4	25,3	25,4	30,3	30,4
12	20,4	20,5	25,4	25,5	20,3	30,4
13	20,6	20,7	25,6	25,7	30,4	30,5
14	20,7	20,8	25,7	25,8	30,5	30,6
15	20,8	20,9	25,8	25,9	30,6	30,7
16	21,0	21,1	25,9	26,0	30,7	30,8
17	21,1	21,2	26,0	26,1	30,8	30,9
18	21,2	21,3	26,1	26,2	30,9	31,0
19	21,4	21,5	26,2	26,3	30,9	31,0
20	21,5	21,6	26,3	26,4	31,0	31,1
21	21,7	21,8	26,4	26,5	31,1	31,2
22	21,8	21,9	26,6	26,7	31,2	31,3

23	22,0	22,1	26,8	26,9	31,3	31,4
24	22,2	22,3	26,9	27,0	31,5	31,6
25	22,4	22,5	27,0	27,1	31,6	31,7
26	22,6	22,7	27,2	27,3	31,7	31,8
27	22,7	22,8	27,3	27,4	31,8	31,9
28	22,9	23,0	27,5	27,6	31,9	32,0
29	23,1	23,2	27,6	27,7	32,0	32,1
30	23,3	23,4	27,8	27,9	32,1	32,2
31	23,4	23,5	27,9	28,0	32,2	32,3
32	23,6	23,7	28,0	28,1	32,3	32,4
33	23,8	23,9	28,1	28,2	32,4	32,5
34	23,9	24,0	28,3	28,4	32,5	32,6
35	24,1	24,2	28,4	28,5	32,6	32,7
36	24,2	24,3	28,5	28,6	32,7	32,8
37	24,4	24,5	28,7	28,8	32,8	32,9
38	24,5	24,6	28,8	28,9	32,9	33,0
39	24,7	24,8	28,9	29,0	33,0	33,1
40	24,9	25,0	29,1	29,2	33,1	33,2
41	25,0	25,1	29,2	29,3	33,2	33,3
42	25,0	25,1	29,2	29,3	33,2	33,3

Fonte: Atalah *et al.* Propuesta de um nuevo estandar de evaluación nutricional en embarazadas. Revista Médica de Chile. 1997; 125(12):1429-36.

Pela maior prevalência de macrossomia, também há maior risco de distocia de ombro em partos vaginais nessas pacientes, o que pode acarretar lacerações perineais e paralisias do plexo braquial no recém-nascido.

Repercussões sobre o puerpério

Comparadas a não obesas, parturientes obesas têm maior risco de hospitalização

prolongada e infecção puerperal (independente da via de parto). Essas pacientes também apresentam maior probabilidade de falha em iniciar a amamentação, que pode estar relacionada com menor resposta da prolactina à sucção na primeira semana de puerpério.

Repercussões sobre o conceito

A complicação mais frequente em filhos de gestantes obesas é a macrossomia fetal. Existe uma associação dose-dependente entre IMC e risco de macrossomia. Mecanismos propostos para explicá-la são: a RI aumentada em grávidas obesas leva a hiperinsulinemia fetal, que constitui importante fator para o crescimento intrauterino. Além disso, a presença de lipases placentárias pode levar a clivagem de triglicerídos (TG) presentes em excesso em pacientes com RI, levando o aporte de ácidos graxos livres (AGL) para o feto. A macrossomia fetal tem como consequências a distocia de ombro e a predisposição à obesidade na vida adulta.

A obesidade materna também parece estar associada ao aumento da incidência de algumas anomalias congênitas, principalmente os defeitos do tubo neural. Isso ocorre porque o excesso de tecido adiposo pode interferir na metabolização dos folatos e, assim, o efeito protetor da suplementação com ácido fólico não é tão bem demonstrado nessas pacientes.

Gestação após cirurgia bariátrica

O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia aconselha a perda de peso antes da concepção em mulheres obesas e concorda que a CB seja um tratamento adequado para a obesidade pré-concepcional. Já existem vários estudos analisando desfechos em gestações pós-bariátricas e eles têm demonstrado melhora das taxas de DMG, pré-eclâmpsia e menor incidência de RN macrossômicos. Entretanto, isso ocorre à custa de maiores chances de complicações nutricionais tanto para gestante quanto para o RN. Tais complicações vão desde necessidade de suplementação de ferro parenteral até alguns casos descritos de transtornos hemorrágicos fatais no RN por deficiência de vitamina K. É importante salientar que essas complicações são muito mais frequentes quando não há aderência à suplementação de multivitaminas e ferro comumente necessária em todos os pacientes submetidos à CB, bem como quando são utilizadas

técnicas cirúrgicas predominantemente disabortivas, como derivações biliodigestivas.

Em virtude das potenciais complicações já relatadas, é recomendado um intervalo mínimo de 12 a 18 meses entre a CB e a gestação.

Considerações finais

Em decorrência de todas as complicações enumeradas, a obesidade materna é um dos principais fatores de risco materno-fetais preveníveis, justificando o desenvolvimento de estratégias para reduzir a tendência ao ganho excessivo de peso na gestação. Tal abordagem deve ser primordialmente baseada em medidas comportamentais desde o período pré-concepcional, no qual mulheres em idade fértil devem ser encorajadas a atingir IMC dentro da faixa de normalidade antes de gestar, passando pelo pré-natal, período em que deve haver orientação nutricional periódica objetivando não exceder o ganho de peso recomendado, e indo até o puerpério, com estímulo à amamentação.

Bibliografia recomendada

- Asbee SM, Jenkins TR *et al.* Preventing excessive weight gain during pregnancy through dietary and lifestyle counseling. *Obstetrics and Gynecology*. 2009.
- Atalah SE, Castillo CL, Castro RS. Propuesta de un nuevo standar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev Med Chile*. 1997; 125:1429-36.
- Kashan AS, Kenny LC. The effects of maternal body mass index on pregnancy outcome *Eur J Epidemiol*. 2009.
- Maggard, MA, Yermilov I, Li Zet *et al.* Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*. 2008; 300(19):2286-96.
- Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Berad RW, Regan L, Robinson S. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287213 pregnancies in London. *International J of Obesity*. 2001; 25: 1175-82.
- Stothard JK, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301(6): 636-50.

Obesidade e Disfunção Sexual

Marcio C. Mancini, Carmita H. N. Abdo e Andressa Heimbecher Soares

Disfunção sexual masculina

O efeito negativo da obesidade na saúde é conhecido há muito tempo e pode ser encontrado nos escritos de Hipócrates, Galeno e Avicena. O médico persa Avicena (*Ibn Sina*) provavelmente foi o primeiro que descreveu a relação entre obesidade e disfunção sexual masculina em sua enciclopédia médica intitulada *As leis da medicina* (*Al-Qanun Fi Al-Tibb*, 1052 d.C.). No capítulo intitulado “As desvantagens para a saúde do peso excessivo”, escreveu “este homem tem um temperamento frio; por isso ele é infértil, incapaz de impregnar a mulher e tem pouco sêmen”.

Entre as várias doenças associadas à obesidade, diversas alterações endócrinas são descritas, entre elas: a hiper-responsividade do eixo corticotrófico, a redução no nível de testosterona livre e a atenuação do pulso de hormônio luteinizante (LH), o que resulta em um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico (alterações que são comumente reversíveis com a perda ponderal).

Até recentemente, a relação entre o ganho de peso, disfunção sexual masculina (representada principalmente por disfunção erétil) e a infertilidade eram ignoradas. Nas últimas décadas, tem se procurado definir melhor o processo fisiopatológico do hipogonadismo associado à obesidade e à síndrome metabólica (SM) e, como resultado desses estudos, a obesidade passou a ser reconhecida como contribuinte para a infertilidade masculina.

A disfunção erétil é resultante de uma interação recíproca de obesidade, SM, doença vascular e hipoandrogenismo. As evidências indicam que homens com SM têm

maior risco para disfunção erétil, e que esta pode ser preditora de risco cardiovascular. Dessa maneira, o estudo das relações que envolvem o ganho de peso e a disfunção sexual torna-se primordial, tanto para o bem-estar pessoal, o relacionamento familiar e interpessoal do indivíduo, mas também como fator contribuinte de avaliação de doença cardiovascular.

► Subfertilidade e infertilidade no homem obeso

A obesidade é fator de risco bem estabelecido no contexto de infertilidade em mulheres, e há várias décadas tem sido objeto de estudo em muitos trabalhos. Já em homens, a descrição da relação entre obesidade e infertilidade é bem mais recente.

Em 2004, o estudo de Jensen *et al.* com 1.558 homens dinamarqueses, demonstrou que a contagem de espermatozoides apresenta associação significativa ao índice de massa corporal (IMC): homens com IMC abaixo de 20 kg/m² ou acima de 25 kg/m² exibiam redução no número destes gametas. Neste mesmo estudo também foi observado que os níveis séricos de testosterona total, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), e inibina B apresentaram redução com o aumento do IMC, enquanto os níveis de estradiol (E₂) sérico e o cálculo de testosterona livre aumentavam de maneira significativa com o aumento do IMC.

Estudos populacionais recentes sugerem um risco elevado de subfertilidade em casais nos quais o parceiro masculino é obeso e probabilidade maior de parâmetros espermáticos anormais em homens mais pesados. O mais recente e mais bem conduzido desses estudos foi uma análise de um banco de dados norueguês, o *Norwegian Mother and Child Cohort Study*, com 26.303 mulheres incluídas entre 45.132 delas, e corrigidos os dados para frequência coital, IMC, idade, tabagismo e fatores de risco para infertilidade feminina. Casais com sobrepeso ou obesidade no parceiro masculino apresentavam risco de infertilidade mais elevado (Tabela 46.1).

Observa-se que redução na concentração e/ou na mobilidade dos espermatozoides está associada à redução da fertilidade masculina. A alteração da morfologia dos gametas também é um determinante da fertilidade masculina, independentemente da contagem e da mobilidade. A prevalência de baixa concentração espermática ou de ausência de espermatozoides (oligospermia: < 20 milhões de espermatozoides por ml de sêmen; ou azoospermia, respectivamente) aumenta à medida que se eleva o IMC,

bem como a prevalência de baixa mobilidade espermática. Além disso, aumento da fragmentação de DNA apresenta correlação a infertilidade masculina e a integridade da cromatina pode ser avaliada usando citometria de fluxo, que estabelece o índice de fragmentação de DNA, também maior em obesos (Tabela 46.1).

► Fisiopatologia da infertilidade masculina associada à obesidade

Há associação entre infertilidade masculina e prevalência de obesidade, sugerindo que um perfil hormonal desfavorável e complexo seja causador dessa desregulação endócrina, somado a outros fatores, como retenção de toxinas ambientais, alterações de estilo de vida e disfunção erétil.

A relação entre obesidade e alteração da produção de espermatozoides provavelmente é multifatorial, mas as alterações hormonais associadas à obesidade desempenham um papel fundamental. O homem obeso apresenta um estado de hipoandrogenismo hiperestrogênico hipogonadotrófico, específico (do obeso) e caracterizado por redução da testosterona total (e frequentemente da testosterona livre), redução do nível de gonadotrofinas e aumento dos estrogênios circulantes (Tabela 46.2).

Tabela 46.1 Alterações espermáticas, infertilidade, integridade da cromatina e nível de inibina B em relação aos graus de adiposidade.

Fatores relacionados a infertilidade masculina	Grau de obesidade de acordo com o IMC		
	Peso normal	Sobrepeso	Obesidade
Oligospermia ou azoospermia	5,3%	9,5%	5,6%
Número de espermatozoides móveis (milhões por mL de sêmen)	18,6	3,6	0,7
Redução da mobilidade espermática	4,5%	8,9%	13,3%
Risco de infertilidade: OR (95% IC)	1	1,19 (1,03 a 1,62)	1,36 (1,12 a 1,62)
Índice de fragmentação de DNA	19,9%	25,8%	27%
Inibina B (pg/mL)	248	231	183

Fontes: Hammoud AO et al. *Fertility Sterility* 2008;90:2222-5; Hammoud AO et al. *Fertil Steril*.

2008;90(4):897-904 e Kort Hlet al. J Androl. 2006;27(3):450-2. IMC: índice de massa corporal; OR (95% IC): razão de chances (intervalo de confiança de 95%).

As causas hormonais do hipoandrogenismo em homens obesos são, também, multifatoriais, no entanto, podemos citar quatro principais mecanismos envolvidos. O primeiro deles relaciona o aumento da leptina sérica com a redução dos níveis séricos de testosterona, o segundo refere-se ao estado pró-inflamatório da obesidade e SM sobre a produção testicular de testosterona, o terceiro mecanismo atribui ao excesso de estradiol (E_2) papel de regulação negativa sobre o eixo hipófise-hipotálamo-testículo, e finalmente, o quarto mecanismo refere-se à redução da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) associada ao estado de hiperinsulinemia.

Os estudos dos últimos anos têm apontado a influência dos níveis séricos de leptina sobre a função da célula de Leydig. Sabe-se que os níveis de testosterona são inversamente correlacionados aos níveis de leptina. Uma das explicações possíveis seria o efeito da concentração de leptina nos indivíduos obesos ocasionando inibição direta da produção de testosterona estimulada por gonadotrofina coriônica humana (HCG), bloqueando a conversão da 17OH-progesterona em testosterona.

Além da influência sobre a função testicular na célula de Leydig, também se observa o efeito direto da leptina nas células germinativas, por meio da expressão de receptores funcionais de leptina nestas células. O somatório dos efeitos desses dois mecanismos – inibição da célula de Leydig e ação na célula germinativa – determina que o excesso de leptina possa agir na fisiopatologia do hipogonadismo associado à obesidade, sendo provável que exista margem estreita na sua concentração que mantenha a função reprodutiva de forma fisiológica.

Tabela 46.2 Alterações hormonais e de parâmetros espermáticos da obesidade e possível base biológica da infertilidade masculina.

Alteração	Base fisiopatológica
Redução de testosterona total e livre	Aumento da aromatização
Redução da SHBG	Hiperinsulinemia
Redução menor da testosterona livre	Redução da SHBG
Aumento de estrogênios	Aumento da aromatização

Redução de gonadotrofinas	Ação estrogênica em hipotálamo e hipófise
Redução de LH	Aumento de opioides endógenos
Espermatogênese reduzida	Aumento de estrogênio e redução de inibina B

SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; LH: hormônio luteinizante.

O estado pró-inflamatório da SM e da obesidade também contribui para o hipogonadismo e para a infertilidade dele decorrente. Neste cenário existe uma elevação nos níveis séricos de citocinas, especificamente as interleucinas (IL) 1 β , IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estas citocinas teriam efeito de inibição sobre a esteroidogênese na célula de Leydig, por meio da alteração de expressão de diferentes enzimas envolvidas no processo.

O TNF- α reduz a expressão das enzimas esteroidogênicas P450 scc, P450 c17, e 3 β -HSD nas culturas de células de Leydig em ratos e também reduz a expressão da proteína regulatória esteroidogênica aguda (*steroidogenic acute regulatory – Star protein*, em inglês) nas culturas de células de Leydig porcinas. Além da ação testicular, estudos *in vitro* e experimentais em animais demonstraram que TNF- α e IL-1 β têm o papel de suprimir o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) hipotalâmico e a secreção de LH.

A maior parte dos estudos investiga o efeito da obesidade sobre os níveis circulantes de testosterona livre, total e estradiol. A diminuição do nível androgênico é proporcional ao grau de obesidade e tanto estradiol quanto a estrona encontram-se elevados em obesos, o que é atribuído ao aumento da aromatização periférica dos androgênios.

Os estrogênios agem no hipotálamo, afetando os pulsos do GnRH, e na hipófise regulando a secreção de LH e do hormônio foliculoestimulante (FSH). O resultado provável é uma reduzida função testicular, com diminuição da produção de testosterona e redução da testosterona circulante. A diminuição da relação testosterona/estradiol está associada à infertilidade.

Adicionalmente, também ocorre redução dos níveis de SHBG, alteração principalmente mediada pelo aumento do nível de insulina associado à resistência à insulina (RI) da obesidade. Com relação aos estudos sobre SHBG em obesos, um estudo demonstrou que níveis de testosterona livre e de SHBG em 1.548 homens eram

inversamente relacionados com a circunferência da cintura (CC). Outros estudos confirmaram a correlação inversa significativa entre testosterona total e obesidade.

O quanto a redução da testosterona impacta na espermatoxenese ainda é motivo de debate. Sabe-se que em obesos leves a moderados a testosterona total tem se mostrado biologicamente inefetiva e a SHBG, reduzida. Além disso, como há mais testosterona livre para ser convertida em estradiol, perpetua-se o processo de atenuação dos pulsos de GnRH. Já em obesos mórbidos, a redução da SHBG é muito pequena para compensar a redução dos níveis de testosterona encontrados, e o resultado é uma redução na fração livre neste subgrupo, o que também interfere na espermatoxenese.

A via comum no processo de redução da espermatoxenese é o aumento do *pool* de estrogênios circulantes. A produção diária de espermatozoides pelo testículo, o peso absoluto e relativo do testículo, do epidídimos, da vesícula seminal e o número de espermatozoides no epidídimos declinam de modo dose-dependente em ratos tratados com altas doses de estrogênio. Entretanto, é duvidoso que um aumento modesto no nível de estradiol circulante de origem periférica associado à obesidade seja suficientemente importante a ponto de alterar a concentração intratesticular de estradiol.

Além da hiperestrogenemia, aumento de opioides endógenos na obesidade pode estar envolvido na supressão da produção de LH. Após infusão de naloxona, um antagonista opioide, homens obesos apresentaram aumento de LH (o que não ocorreu com os homens de peso normal), sugerindo influência dessas endorfinas na supressão hipofisária.

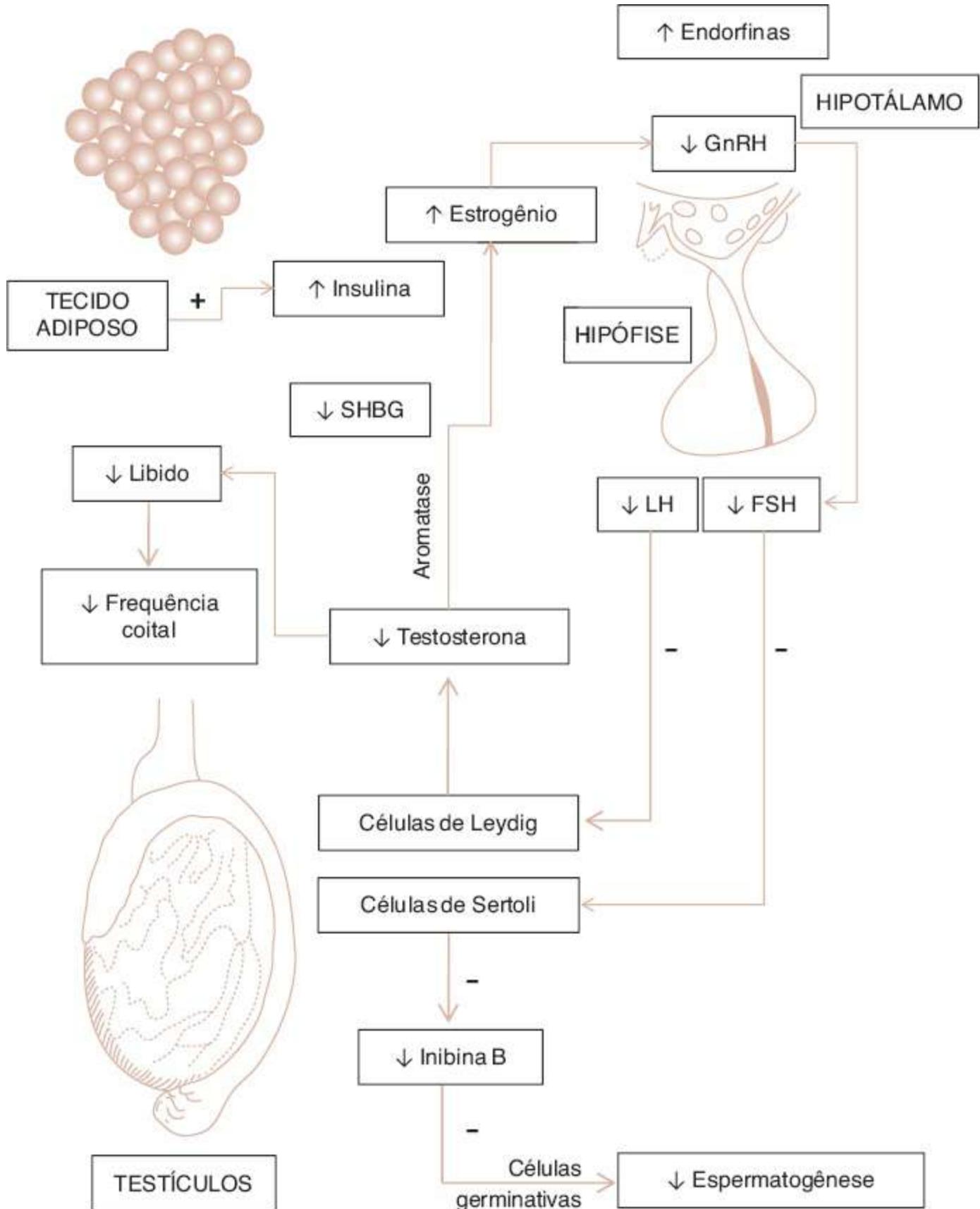


Figura 46.1 Alterações que ligam obesidade e infertilidade. FSH: hormônio foliculoestimulante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas; LH: hormônio

luteinizante; SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais.

E, finalmente, a inibina B, um marcador da função das células de Sertoli, está associada à atividade espermatogênica e tem seu nível diminuído na obesidade (Tabela 46.1), possivelmente pelo nível “inapropriadamente baixo” de FSH. As alterações que ligam obesidade e infertilidade estão apresentadas na Figura 46.1.

A interligação destes processos descritos, que une a obesidade visceral à redução de testosterona, foi descrita por Kupelian *et al.*, como ciclo obesidade-hipogonadismo. A presença de níveis aumentados de estradiol por aumento do IMC causa expansão do depósito de gordura em tecido visceral, o que leva ao aumento adicional da atividade da aromatase. Ainda neste ciclo, hipoandrogenismo induz redução de massa muscular, aumento de gordura visceral, da resistência insulínica e da atividade da lipoproteína lipase (LPL). A LPL é o regulador enzimático principal da captação de triglicerídos no adipócito, preferencialmente no adipócito visceral. O aumento da ação da LPL acarreta igualmente expansão da gordura visceral, que leva ao aumento adicional da atividade da aromatase, perpetuando o ciclo.

A expansão de tecido adiposo determina que o excesso de leptina afete a produção testicular de testosterona. O hipoandrogenismo igualmente desregula funções controladas pelos adipócitos como resistência insulínica, pressão arterial, reatividade vascular e imunidade. O estado de resistência insulínica determina a redução na produção de SHBG, que diminui a testosterona sérica e aumenta a ação da aromatase elevando o estradiol. Esta elevação de estradiol atenua os pulsos de LH e reduz da produção testicular androgênica, já afetada negativamente pela leptina.

► Diagnóstico de disfunção erétil e obesidade

Obesidade é um fator de risco independente para doença arterial coronariana e leva a aumento de fatores de risco vasculares, como dislipidemia, hipertensão (HA), diabetes e depressão – todos sabidamente relacionados diretamente com disfunção erétil.

A definição mais aceita atualmente de disfunção erétil (DE) é a inabilidade prevalente ou recorrente do homem alcançar ou manter uma ereção peniana satisfatória para a atividade sexual, sendo requerido um período mínimo de 6 meses para a afirmação do diagnóstico. A DE pode ser classificada em psicogênica, orgânica (com

etologia vascular, neurogênica, anatômica ou endocrinológica) e, quando ambas se associam, denomina-se DE mista (psicogênica e orgânica, simultaneamente).

► Fatores que associam obesidade à disfunção erétil

Vários mecanismos biológicos correlacionam obesidade e DE, incluindo a disfunção endotelial (levando à diminuição de fluxo sanguíneo e à agregação plaquetária alterada, com redução de relaxamento das células musculares lisas vasculares, por alteração na atividade do óxido nítrico [NO]).

Outros fatores frequentemente implicados são a presença de SM e diabetes (tanto o diabetes tipo 2 [DM2] como o diabetes tipo 1 [DM1] com IMC elevado), estando o risco de DE associado à duração do quadro de diabetes, ao controle metabólico ruim, ao tabagismo e à presença de complicações do diabetes. Embora nem todas as definições de SM utilizem a resistência à insulina (RI) como um dos critérios diagnósticos, a RI contribui para o início da SM, constituindo fator de risco tanto para diabetes como para doença cardiovascular (DCV). Consequências clínicas da RI incluem dislipidemia, hiperglicemia, HA, função vascular anormal, inflamação vascular e risco de inflamação trombótica. Dados do Estudo de Envelhecimento Masculino de Massachusetts (MMAS) indicam que a DE pode ser preditora de SM, inclusive em homens com IMC abaixo de 25 kg/m². É evidente que várias condições que configuram a SM, como diabetes, obesidade, disfunção endotelial, perfil lipídico, e mesmo algumas terapias relacionadas, podem exacerbar a DE. Isso demonstra que a DE em homens de meia-idade deve ser vista no cenário da saúde de modo mais global e não como entidade ou diagnóstico único. A disfunção sexual geralmente é a expressão de um prejuízo da saúde em geral e não raramente pode ser uma expressão da presença de SM.

Micropartículas são pequenas vesículas de membrana liberadas das células durante a apoptose celular, com propriedades pró-coagulantes e capacidade de comprometer as funções do endotélio, que possivelmente inibe a transdução do sinal mediado pelo NO. A maioria das micropartículas circulantes deriva das plaquetas, mas também de eritrócitos, leucócitos e células endoteliais. Um estudo caso-controle – com 30 homens obesos diabéticos com DE e 20 indivíduos controles pareados por idade sem DE – avaliou a relação entre DE e micropartículas circulantes. Os obesos diabéticos

apresentaram um número significativamente maior de micropartículas circulantes ($p < 0,001$) e redução da vasodilatação dependente do endotélio ($p < 0,01$), com uma correlação inversa significativa entre o número de micropartículas circulantes e o escore do índice internacional de função erétil (IIEF) ($r = 0,457$, $p < 0,01$), sendo o número de micropartículas preditor independente do escore IIEF ($p < 0,03$), podendo representar uma associação entre obesidade e diabetes e DE.

Estudos de terapia de privação de androgênio para câncer de próstata e tratamento com androgênio para homens com hipogonadismo forneceram um novo paradigma para a função da testosterona em SM, diabetes e doenças vasculares. Essas patologias estão associadas a maior prevalência de DE, sugerindo que a deficiência de testosterona esteja associada a múltiplas causas de SM, bem como DE, podendo até ser um fator central. Um estudo avaliou a associação entre perda de peso, hormônios sexuais e função sexual em 38 obesos com $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$, demonstrando elevação no nível de testosterona sem alteração dos escores de função sexual. Em homens participantes de 2 estudos de tratamento com hipolipemiantes (864 homens com idade média de 52 anos), o nível de testosterona decaiu com o aumento do IMC ($p < 0,0001$). O nível de testosterona sérico médio basal em obesos e obesos mórbidos idosos com SM foi, respectivamente, de 150 e 300 ng/dia, menor do que o de homens magros idosos sem SM. A ocorrência de diabetes, glicemia de jejum alterada (GJA), $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e triglicerídos (TG) elevados apresenta associação clinicamente relevante a níveis baixos de testosterona.

A testosterona também exerce papel proeminente sobre o desejo sexual. Há considerável número de evidências que associam obesidade à redução dos níveis de testosterona. Estudo com homens diabéticos tipo 2 com deficiência androgênica e obesidade abdominal submetidos a tratamento com testosterona demonstrou melhora em vários aspectos relacionados com a SM, incluindo homeostase da glicose e redução da obesidade visceral, além de melhora dos componentes de deficiência androgênica, tais como nervosismo, insônia, fadiga, diminuição da libido e DE.

Os dados acerca do efeito de medicações hipolipemiantes na DE são controversos. Estudos recentes demonstram melhora da função endotelial, sugerindo um potencial benefício pelo uso de estatinas. Por outro lado, um estudo caso-controle com 339 homens controlados em relação à idade mostrou queixa mais frequente ($OR = 1,46$) de

DE naqueles tratados com substâncias hipolipemiantes (fibratos e/ou estatinas). O fato é que, além de um possível efeito idiosincrático do fármaco, a estatina pode ocasionar redução da pressão arterial (PA) e, pela redução exagerada do nível de colesterol, acarretar inibição da síntese de hormônios esteroides, com consequente diminuição da concentração de testosterona.

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) caracteriza-se por episódios repetitivos de obstrução das vias respiratórias superiores, frequentemente causados pela obesidade. Os processos envolvidos, predispondo à apneia do sono, podem ser comuns aos que predispõem à DE, porém mais estudos que avaliem a função da obesidade e desta síndrome na DE são imperativos.

A inter-relação de problemas psicológicos da obesidade com ocorrência de DE é pouco pesquisada, inclusive em relação à ordem em que esses fenômenos ocorrem. No entanto, sabe-se que a obesidade está associada a redução da frequência de contatos sexuais, redução de desejo sexual e falta de satisfação sexual. Estresse e depressão podem ter influência no desejo, mas baixa autoestima derivada do descontentamento com a imagem corporal, além das limitações físicas acarretadas pelo aumento do peso, também pode afetar o desejo. De fato, a perda de peso pode levar à percepção de melhora da imagem corporal e igualmente à melhora da capacidade física.

Obesidade e DE podem estar relacionadas com a inatividade física, mas o número de trabalhos que estabelecem algum tipo de associação entre inatividade física e DE ainda é pequeno. Pressupõe-se que a atividade física possa aumentar o fluxo de sangue e melhorar o perfil lipídico, favorecendo a vascularização peniana. Embora exista associação negativa entre atividade física e DE, e positiva entre assistir a mais que 20 h de televisão por semana e DE, a associação entre atividade física e atividade sexual pode ser inteiramente presuntiva.

Além disso, fatores ligados ao estilo de vida, como ingestão de álcool e excesso de ingestão calórica (IC), também podem estar associados à dificuldade de ereção. Não obstante, não há estudos avaliando dieta e DE.

► **Estudos observacionais e transversais em obesidade e disfunção erétil**

Nem todos os estudos documentam a duração da DE e, em alguns deles, a presença de

obesidade é estimada a partir de peso e estatura autorrelatados, sendo vieses que podem comprometer a comparação entre os mesmos.

O MMAS avaliou mais de 500 homens sem DE das proximidades de Boston examinando, em 1994, a relação entre fatores de risco coronarianos (inclusive obesidade) na linha de base e a incidência de DE por um período de até 9 anos. De total, 154 apresentavam IMC $\geq 28 \text{ kg/m}^2$. Nesse grupo, a incidência de DE moderada ou completa no acompanhamento foi 41%, enquanto 28% apresentaram DE mínima. A razão de chances (*odds ratio*, OR) para desenvolvimento de DE entre o grupo com sobrepeso em relação aos magros (IMC $< 28 \text{ kg/m}^2$) foi 1,96, mesmo após controle para potenciais fatores de confusão, tais como tabagismo, HA, atividade física, consumo de álcool, nível de colesterol, idade e medicação anti-hipertensiva, dando a entender que a obesidade exerce efeito independente na gênese da disfunção erétil. Usando a mesma coorte, a associação entre o risco de desenvolvimento de DE e fatores de risco modificáveis ao longo do tempo – entre eles obesidade (indivíduos com IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) –, foi novamente observada, independentemente do IMC no final do período de acompanhamento. Um estudo prospectivo finlandês incluiu 1.130 homens sem DE e os acompanhou por 5 anos, demonstrando que a incidência de DE é 1,7 vez maior em obesos quando comparados com indivíduos de peso normal (IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2), o que não foi observado na faixa de sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2). Outro estudo prospectivo examinou a influência da obesidade na linha de base como fator preditor de DE entre 570 homens acompanhados por 25 anos (IMC médio de 25,7 kg/m^2 e idade média de 46 anos). A presença de IMC $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ na linha de base foi preditora de DE ulterior, independentemente da idade e da presença de hipercolesterolemia. Finalmente, houve uma tendência positiva e linear entre a progressão de DE ausente para DE grave/completa com ausência de atividade sexual e elevação do IMC ($p < 0,01$), após ajuste por idade.

Além destes, vários estudos transversais demonstraram resultados diversos, por vezes conflitantes. Nos estudos preliminares do MMAS, a presença de DE (avaliada por meio de questionários autoadministrados) não apresentava relação com o IMC. Por outro lado, estudos funcionais de exames ultrassonográficos com Doppler das artérias cavernosas penianas sugeriram que não obesos ($< 120\%$ do peso corporal ideal) apresentam função erétil residual significativamente melhor ($p < 0,02$) que obesos ($>$

120% do peso corporal ideal), significância perdida após ajustes para fatores de risco cardiovasculares (RCV). Disfunção ejaculatória e DE ocorreram mais frequentemente em alemães de 50 a 75 anos com IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ quando comparados com aqueles de IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ (OR = 3,0; 1,7 a 5,4). O Estudo de Seguimento de Profissionais de Saúde dos EUA foi o mais amplo, incluindo mais de 31 mil homens de 53 a 90 anos de idade sem DE na linha de base, mostrando que a obesidade (IMC $> 28 \text{ kg/m}^2$) se associa a uma razão de chance de 1,4 de desenvolvimento de DE. No entanto, um estudo populacional sueco em homens mais jovens não encontrou diferenças na satisfação sexual em relação à adiposidade. Outros estudos com um número menor de participantes podem ser consultados em recente revisão sistemática da literatura (Larsen SH *et al.*).

► Influência do tratamento da obesidade na disfunção erétil

Poucos estudos avaliaram o efeito da perda de peso por meio de tratamento conservador da obesidade (dieta e aumento da atividade física) na disfunção erétil. Um estudo avaliou o efeito da perda de peso na qualidade de vida em um grupo de 37 indivíduos de ambos os sexos, incluindo, na pesquisa, 6 questões sobre a vida sexual, e concluiu que os escores melhoraram após o programa de perda de peso. Um estudo mais recente usou o nível de citocinas pró-inflamatórias como marcador de DE e avaliou o efeito da perda de peso em 55 obesos com DE comparados com 55 controles pareados durante 2 anos. A intervenção melhorou a função sexual em 1/3 dos homens, potencialmente por meio de redução da concentração dos marcadores, levando à melhora da função endotelial.

Pesquisa recente que incluiu 90 indivíduos com obesidade mórbida (IMC médio de 41,5 kg/m^2) submetidos à bandagem gástrica, encontrou melhora significativa da satisfação com a vida sexual 3 anos após a cirurgia bariátrica (CB). Outra avaliação em 243 pacientes obesos mórbidos demonstrou melhora da satisfação sexual ($p < 0,005$) após perda de peso com derivação gastrojejunal em Y-de-Roux (DGYR).

Portanto, a obesidade acarreta mais fatores de risco vasculares, sabidamente relacionados com a DE, estando associada a modificações hormonais que também explicam a disfunção. O tratamento da obesidade, tanto enfocando mudanças do estilo de vida como intervenções cirúrgicas, aponta para efeitos benéficos da perda de peso

entre obesos com DE e/ou infertilidade.

► Obesidade, terapia androgênica e função sexual

Em 2010, Basaria *et al.* publicaram o estudo TOM (*The Testosterone in Older Men with Mobility Limitations trial*) que tinha como objetivo verificar os efeitos da reposição de testosterona na massa e força musculares em pacientes idosos acima dos 65 anos. Duzentos e nove homens participavam do protocolo que foi interrompido devido aos eventos cardiovasculares. Esses indivíduos apresentavam alta prevalência de hipertensão, hiperlipidemia e obesidade; e durante o acompanhamento o grupo T apresentou maiores taxas de eventos cardíacos comparado ao grupo placebo, 22 e 5%, respectivamente. Como a população estudada apresentava alta prevalência de condições crônicas, é possível que tal desfecho não seja devido à reposição de T isoladamente.

O estudo TIMES2 (*Testosterone replacement In hypogonadal men with either Metabolic Syndrome or type 2 diabetes*) relatou que a terapia com reposição com testosterona apresenta melhora no perfil de resistência insulínica, perfil lipídico e disfunção sexual em homens com DM2 com ou sem SM. Os eventos cardiovasculares ocorreram menos comumente no grupo testosterona comparado ao grupo placebo (4,6 vs. 10,7%; $P = 0,095$); no entanto apresentando efeito protetor de curta duração, mas sem significância estatística. Quanto ao perfil lipídico, homens com SM apresentaram 15% de redução de lipoproteína (a) e 7% de redução em colesterol total e colesterol LDL. Ao contrário, houve redução em 6% das concentrações de colesterol HDL nos grupos SM e diabetes tipo 2.

Recente revisão de literatura sobre terapia com testosterona em homens idosos sugeriu que, em relação à composição corporal e especificamente à massa de gordura, os pacientes são propensos à melhora devido ao tratamento com testosterona, mas apenas se os níveis de base estiverem baixos. Também foi encontrado que a variação na gordura visceral é inversamente relacionada com a variação nos níveis de testosterona. Neste caso, a obesidade foi um determinante mais importante do que a idade ao influenciar o declínio dos níveis de testosterona em homens idosos. Devido à associação entre obesidade, SM e excesso de morbimortalidade por DCV, estudos questionam se a terapia com testosterona em homens idosos com níveis de testosterona

baixos modificará o risco metabólico e de DCV, questão que merece ser investigada.

Ainda não há consenso de que a terapia com testosterona corrija os componentes da SM. Neste momento, o que se sabe é que desde que o homem seja de fato hipogonádico pode ser esperado algum benefício da terapia com testosterona para a função sexual. Entretanto, há evidências suficientes de que a terapia androgênica melhore significativamente os perfis lipídicos em homens, reduza a porcentagem de gordura, aumente a massa muscular magra, diminua a PA e os níveis de glicose de jejum (GJ), sugerindo que o declínio dos androgênios com o envelhecimento, o hipogonadismo e a terapia de privação de androgênio estejam significativamente associados a maior risco de desenvolvimento de SM, doença vascular e DE.

Disfunção sexual feminina

Enquanto baixo peso, desnutrição e doenças infecciosas sempre foram alvo de preocupação médica e social, sobre peso e obesidade alcançaram reconhecimento apenas nas últimas décadas.

Atualmente a obesidade é uma condição bastante frequente em todo o mundo, e de proporções epidêmicas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) descreve essa condição como um dos mais evidentes, ainda que muito negligenciado, problema de saúde pública, tanto em países menos como nos mais desenvolvidos.

A International Obesity Task Force estima que atualmente 1,1 bilhão de indivíduos da população adulta tenham peso em excesso, 312 milhões dos quais são obesos. Essa estimativa baseia-se em medidas tradicionais. Entretanto, os novos critérios asiáticos de sobre peso, cujo menor ponto de corte é 23 kg/m² para IMC, elevam o número acima referido para 1,7 bilhão de pessoas vivendo com excesso de peso nos dias de hoje.

A partir dos 40 anos, a obesidade diminui em 7 anos a expectativa de vida. O aumento do risco de morte associado ao IMC elevado decresce com a idade, mas permanece significativo ainda na faixa dos 75 anos ou mais. Por outro lado, obesos que se dispõem a perder peso conseguem prolongar a vida e minimizar os riscos.

A obesidade compromete a qualidade de vida, em vista de ser fator de risco para doenças, tais como: diabetes, dislipidemias, HA, estado pró-trombótico e DCV.

► Saúde geral, mental e sexual

Saúde geral foi definida pela OMS, em 1946, como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade”. Saúde mental foi também definida, em 1999 como “um estado de desempenho satisfatório da função mental, resultando em atividades produtivas, relacionamentos satisfatórios e capacidade de adaptação às mudanças e para lidar com a adversidade. A saúde mental é indispensável para o bem-estar pessoal, o relacionamento familiar e interpessoal, além de contribuir para o social”.

A saúde sexual tem recebido muitas definições nos últimos 30 anos, sendo uma das mais recentes aquela elaborada em 2001 pelo Surgeon General dos EUA: “saúde sexual está associada intrinsecamente à saúde física e mental. Assim como problemas de saúde física e mental podem contribuir para a disfunção sexual e as doenças, as disfunções sexuais e as doenças favorecem os problemas de saúde física e mental. A saúde sexual não se limita à ausência de doença ou disfunção, nem sua importância se restringe aos anos reprodutivos. Ela inclui a habilidade em entender e avaliar riscos, responsabilidades, consequências e impactos das iniciativas sexuais, assim como a prática de abstinência, quando apropriada. Garante a segurança contra abuso e discriminação sexuais e a capacidade de integração na vida, que resulta em prazer de viver e reprodução, se essa for desejada”.

A saúde sexual feminina apresenta várias facetas, duas das principais especificadas a seguir:

- Saúde sexual propriamente, composta por:
 - Função (disfunção) sexual
 - Atração física
 - Autoconfiança, autoestima e autoimagem
 - Relacionamento interpessoal
- Saúde reprodutiva, cujos aspectos são:
 - Planejamento familiar
 - Gravidez
 - Fertilidade

- Gestação
- Menopausa

Disfunção sexual é uma condição prevalente e importante problema de saúde pública. Laumann *et al.* identificaram 43% de mulheres entre 18 e 59 anos portadoras de disfunção sexual. No Brasil, o Estudo da Vida Sexual do Brasileiro (EVSB) aponta que, em mulheres, a prevalência de dificuldade de excitação chega a 26,6%, enquanto a anorgasmia é queixa de 26,2% delas, e a dispareunia acomete 17,8%.

Para entender a classificação das disfunções sexuais femininas, é necessário conhecer o ciclo de resposta sexual. Originalmente, a concepção desse ciclo foi baseada nos trabalhos de Masters e Johnson e Kaplan, resultando em um modelo linear da função sexual, tanto masculina como feminina. As quatro fases sucessivas da resposta sexual, nesse modelo, são: desejo, excitação, orgasmo e resolução. Considera-se hoje que essa sequência reflete mais precisamente o ciclo de resposta masculina.

A resposta sexual feminina teria mais fases, não organizadas em progressão linear e altamente dependentes de fatores de ordem psicológica e social, tais como: intimidade com o(a) parceiro(a), bem-estar emocional e vida familiar. Além disso, o desejo sexual não necessariamente precederia a excitação na mulher. Ou seja, ela não disporia de desejo sexual inato e espontâneo como padrão. Ela apenas necessitaria estar receptiva, o que poderia ser motivado por desejo de intimidade com seu(sua) parceiro(a), sentir-se atraente, enamorada, desejada e/ou atender à necessidade do(a) parceiro(a).

Algumas mulheres vivenciam desejo espontâneo, especialmente em um relacionamento recente. Se uma mulher está receptiva ou tem desejo sexual inato espontâneo, ela está apta a responder ao estímulo apropriado. Além disso, deverá haver tempo suficiente, sem distração, ou seja, ela deve permanecer concentrada no estímulo sexual, o qual intensificará a sua excitação, levando-a ao orgasmo e à resolução.

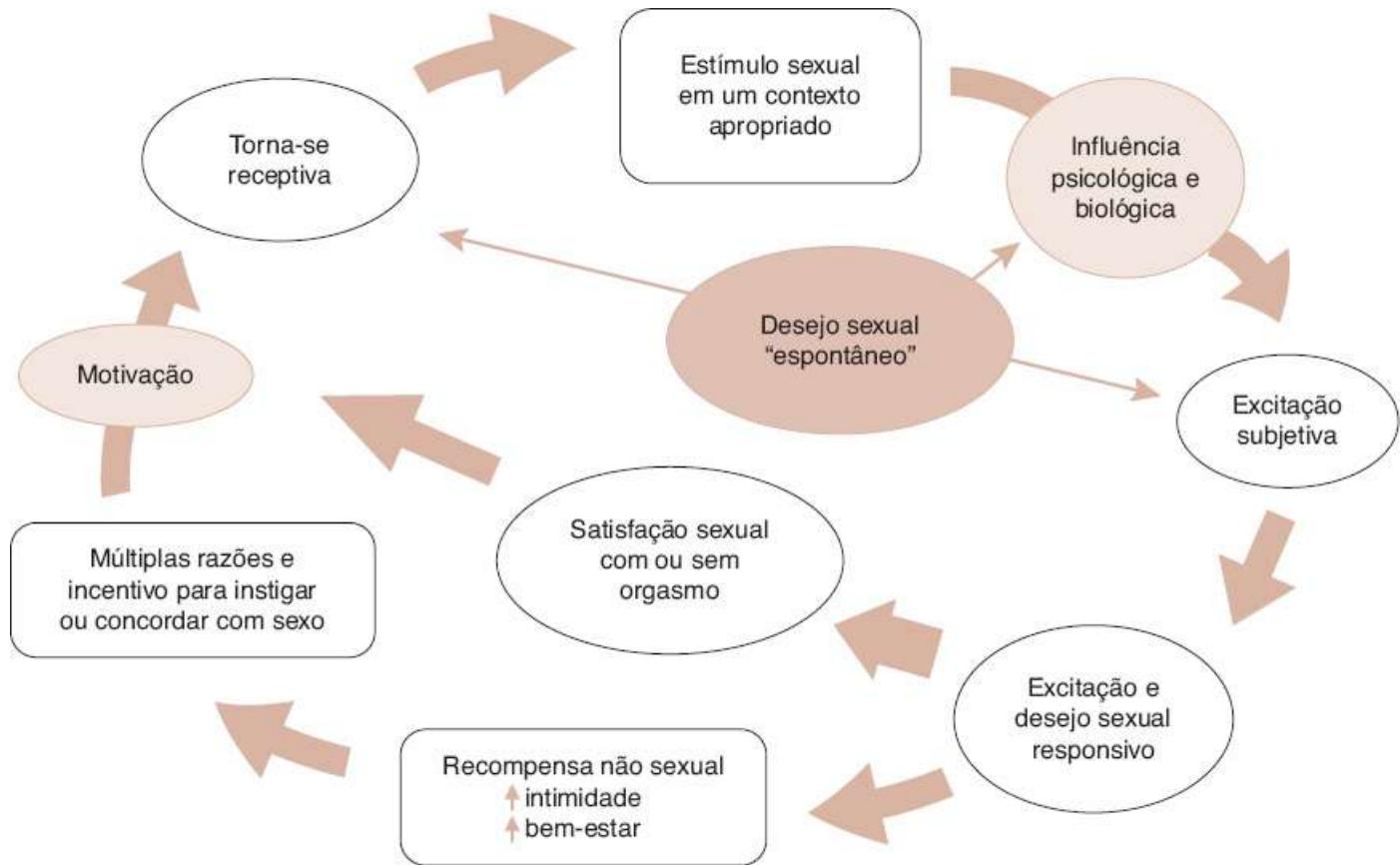


Figura 46.2 Ciclo de resposta sexual feminino, proposto por Basson, mostra o desejo responsivo, bem como o desejo espontâneo inato. (Adaptada de Basson, 2005.)

O diagrama circular, criado por Basson, esquematiza tal sucessão de eventos, os quais constituem o ciclo de resposta sexual feminino (Figura 46.2).

Conhecer a anatomia da genitália feminina também é relevante para se entender a disfunção sexual na mulher. A genitália se diferencia em estruturas internas e externas. A estrutura genital mais externa é a vulva, composta por lábios maiores e menores. Os maiores cobrem e protegem os menores, os quais, por sua vez, cobrem e protegem o clitóris, o orifício uretral e a entrada da vagina. Todas essas estruturas constituem o vestíbulo.

A genitália interna consiste em vagina, cérvix, corpo do útero, ovários e tubas uterinas. O clitóris é constituído por tecido erétil, como o pênis. A vagina, um cilindro que conecta a parte externa da genitália com a interna, tem sua porção distal altamente inervada. Três camadas formam a parede da vagina. A camada interna é a mucosa, constituída por tecido epitelial, abaixo do qual está a camada muscular, provida de

ampla rede de vasos sanguíneos, os quais se ingurgitam, durante a excitação. Externamente a esta camada há outra, fibrosa, que dá suporte ao canal vaginal. Inúmeras pregas localizadas na camada mucosa possibilitam a expansão e a tensão friccional durante o intercurso. Essas pregas e o relaxamento da musculatura da vagina propiciam o aumento de diâmetro e o alongamento do canal vaginal no intercurso.

Dificuldades sexuais femininas são definidas como disfunções caso sejam persistentes ou recorrentes e causem sofrimento pessoal. Dividem-se em categorias, como mostrado a seguir.

■ *Disfunção do desejo*

Dificuldade (ou ausência) persistente ou recorrente de fantasias sexuais, pensamentos e/ou desejo ou receptividade para atividade sexual, o que leva a sofrimento pessoal.

■ *Disfunção da excitação*

Inabilidade persistente ou recorrente para obter e/ou manter a excitação, inabilidade que se manifesta por falta de lubrificação ou por falta de senso subjetivo de prazer, apesar de adequada estimulação. Causa sofrimento pessoal.

■ *Disfunção do orgasmo*

Dificuldade, atraso ou inabilidade persistente ou recorrente para atingir o orgasmo, após estímulo suficiente, levando a sofrimento pessoal.

■ *Disfunção por dor*

Dor genital persistente ou recorrente associada ao intercurso. Inclui dispareunia superficial (causada por atrofia vulvovaginal, vestibulite, uretrite ou ferida de parto) e dispareunia profunda (causada por encurtamento vaginal, endometriose, aderências pélvicas, retroversão uterina, por exemplo).

■ *Vaginismo*

Espasmo muscular involuntário, persistente ou recorrente do terço externo da vagina, o que impede a penetração do pênis.

► Obesidade, síndrome metabólica e função sexual

A obesidade afeta o eixo reprodutivo feminino durante toda a vida da mulher, desde o desenvolvimento puberal, levando à anovulação crônica e ao hiperandrogenismo.

De forma análoga ao homem, também existe uma inter-relação da obesidade feminina com a alteração no nível dos andrógenos séricos, que no caso da mulher é o hiperandrogenismo. A obesidade abdominal está claramente associada ao aumento da concentração da insulina circulante, o que leva a supressão da síntese hepática de SHBG. A insulina também aumenta a esteroidogênese mediada por LH nas células da teca ovariana, elevando a produção de andrógenos. A consequência é um ambiente hipoestrogênico devido à aromatização periférica destes andrógenos, o que altera a relação sérica estrogênio/androgênio.

Além disso, a redução de SHBG torna-se fator crítico neste processo, pois determina uma redução na entrega do hormônio livre no seu tecido-alvo e, adicionalmente, com mais androgênio circulantes, observa-se redução ainda maior de SHBG, perpetuando o ciclo.

A relação entre peso corporal anormal e sexualidade é um dos mistérios mais desconcertantes em medicina psicossomática. Há indícios de que uma parcela maior de pacientes com obesidade mórbida tente, frequentemente, resolver problemas emocionais por meio do consumo excessivo de alimentos do que pessoas com peso normal, e que, em alguns casos, comer, especialmente na compulsão alimentar, tem significado sexual. A compulsão alimentar, caracterizada pelo consumo de grande quantidade de alimento em tempo relativamente curto, acompanhada pela sensação de perda de controle, seria uma forma de masturbação oral, em decorrência de sério distúrbio durante a fase oral do desenvolvimento psicossexual, de acordo com a teoria psicanalítica clássica. Por outro lado, há estudos que relatam que indivíduos com obesidade mórbida são psicologicamente adequados em todos os aspectos, exceto por algumas características decorrentes de preconceitos sociais.

Apesar de o impacto da obesidade sobre a função sexual feminina ainda não estar suficientemente esclarecido, sabe-se que quanto mais obesa for a mulher, maior será a probabilidade de que ela tenha alguma disfunção sexual. Esposito *et al.* compararam 52 mulheres com disfunção sexual a 66 mulheres controles, avaliando a função sexual por

meio do *Female Sexual Function Index* (FSFI), que abrange 6 domínios: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor. Utilizando esse instrumento, escores ≤ 23 indicam presença de disfunção sexual, enquanto escores mais altos indicam boa função sexual. Foi encontrada forte correlação entre baixos escores do FSFI e IMC elevado em mulheres com disfunção sexual. Dentre os 6 domínios, apenas desejo e dor não se correlacionaram ao IMC. Por outro lado, houve forte correlação inversa entre IMC e excitação, lubrificação, orgasmo e satisfação. Mulheres com disfunção sexual foram posteriormente divididas de acordo com o IMC: 26 com peso normal ($< 25 \text{ kg/m}^2$) e 26 com sobrepeso/obesas ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$). O escore do FSFI foi significativamente menor entre mulheres com sobrepeso/obesas ($16,8 \pm 3,1$) quando comparadas às mulheres com peso normal ($21,9 \pm 1$), indicando que obesas têm a função sexual mais prejudicada.

Já foi investigada também a associação entre SM e disfunção sexual feminina. A uma amostra de 120 mulheres com SM e 80 controles foi aplicado o FSFI, observando-se que em 5 domínios da função sexual (todos, exceto desejo) houve escores mais baixos naquelas com SM ($23,2 \pm 5,4$) do que nas controles ($30,1 \pm 4,7$). Função sexual adequada, disfunção sexual leve e disfunção sexual grave ocorreram, respectivamente, em 79%, 19% e 2% daquelas do grupo-controle. Já entre mulheres com SM, os índices foram 56%, 37% e 9%, respectivamente, com escores significativamente menores nos domínios excitação, orgasmo e lubrificação.

Um estudo bem estruturado foi publicado recentemente, comparando quatro grupos de mulheres pré-menopausadas: 28 diabéticas, 39 obesas, 24 com hipotireoidismo e 36 controles. Todas elas tiveram a função sexual avaliada pelo FSFI. Escores mais baixos (significando pior desempenho/satisfação sexual) foram encontrados nos 3 primeiros grupos (Figura 46.3). O mesmo estudo demonstrou que, conforme a média de IMC aumenta, diminui o escore do FSFI: mulheres com IMC $32,1 \text{ kg/m}^2$ obtiveram escore 0 a 22; IMC $29,2 \text{ kg/m}^2$, escore 23 a 29; IMC $24,9 \text{ kg/m}^2$, escore acima de 30. Da amostra total de mulheres (127), 9,4% eram portadoras de SM, cujo escore do FSFI atingiu 16,0, enquanto naquelas não portadoras da síndrome, o escore foi 24,7. Vale lembrar que escore 0 a 22 do FSFI indica presença de disfunção sexual grave; 23 a 29 disfunção sexual leve, e > 30 , função sexual adequada.

O efeito da dieta do Mediterrâneo foi testado em mulheres com SM. As pacientes

(acompanhadas por 2 anos) consumiram frutas, verduras, nozes e azeite de oliva, sendo reavaliadas e comparadas com controles. A função sexual das mulheres com SM, avaliadas pelo FSFI, passou de $19,7 \pm 3,1$ para $26,1 \pm 4,1$ ($p = 0,01$), enquanto as mulheres-controle permaneceram estáveis.

Atualmente pode-se apenas especular que o crescente número de fatores circulantes produzidos pelas células do tecido adiposo pode desempenhar alguma função na gênese da disfunção sexual, apesar de sua especificidade ainda demandar mais estudos.

A associação entre os domínios da sexualidade (desejo, excitação, lubrificação, satisfação, dor e orgasmo) e os componentes da SM é intrigante, mas ainda pouco estabelecida. Obesidade e disfunção endotelial parecem compartilhar as mesmas vias, pela deficiência na atividade do óxido nítrico (inibida por idade e tempo de evolução da doença) e fatores relacionados com comportamento. Bons hábitos de vida (atividade física e redução do peso) podem resultar em menor disfunção endotelial.

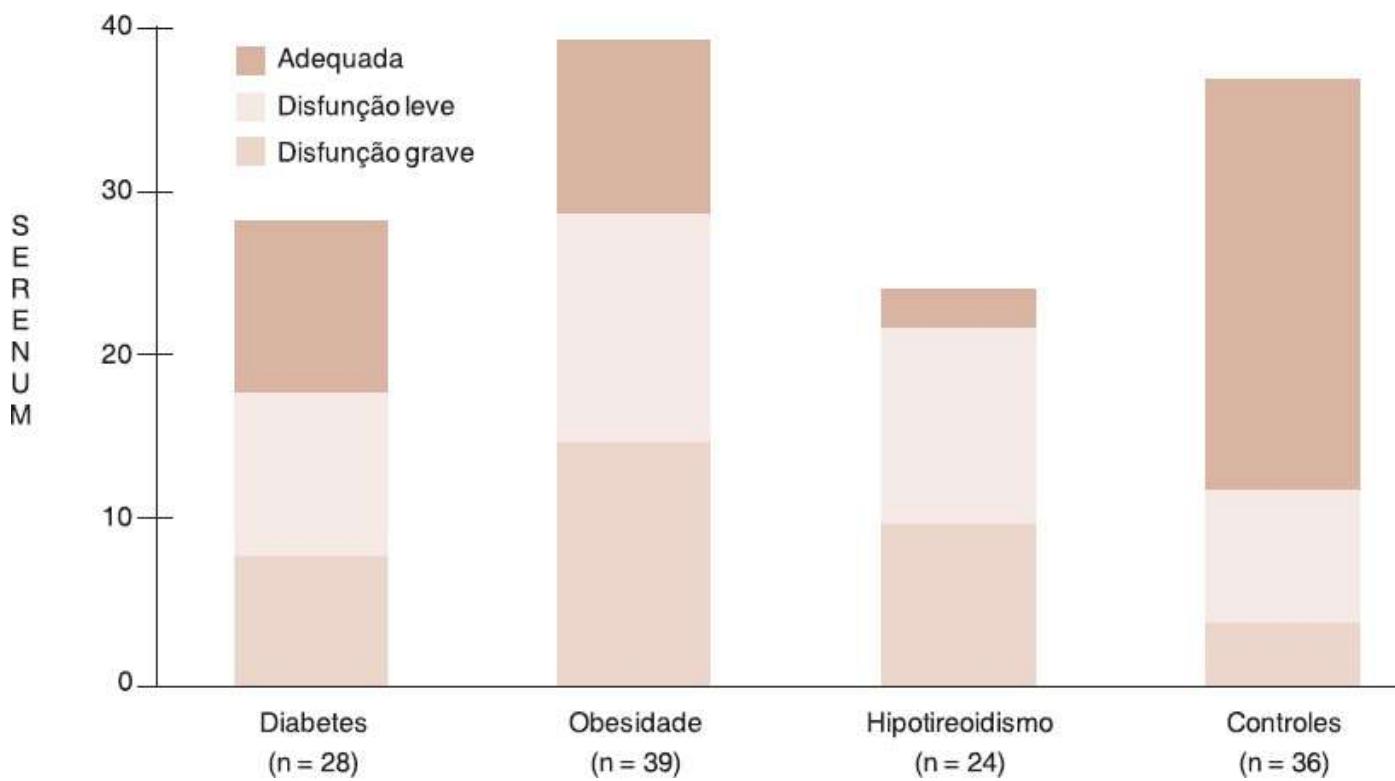


Figura 46.3 Função sexual prejudicada em mulheres pré-menopausadas, com e sem doença, segundo escores do *Female Sexual Function Index* (FSFI). (Adaptada de Veronelli *et al.*, 2009.)

► Avaliação e tratamento de disfunções sexuais em mulheres obesas

Em função da importante associação anteriormente descrita entre obesidade e disfunção sexual, pode-se considerar a obesidade como um fator de risco para o desenvolvimento de disfunção sexual. Consequentemente, as opções de tratamento para obesidade (dieta, atividade física, medicamentos, cirurgia bariátrica) devem se somar aos cuidados com a saúde sexual dessas pacientes. Para tanto, é indispensável que a presença de dificuldade sexual seja investigada em todas aquelas que buscam tratamento. Uma pergunta direta a respeito de “como está sua vida sexual” ou “se está ocorrendo algum problema sexual” abre espaço para que essa avaliação seja feita. É essencial evitar julgamento de valor.

Também se pode aplicar um questionário validado elaborado em linguagem acessível para a população brasileira para avaliar o desempenho e a satisfação sexual da mulher. Trata-se do Quociente Sexual – Versão feminina (QS-F), um instrumento que investiga qualitativamente os domínios da sexualidade, resultando em um escore geral. Resultado abaixo de 62 pontos significa presença de dificuldade sexual, que pode ser identificada conforme as respostas apresentadas para cada uma das questões (Tabela 46.3).

No caso particular da paciente obesa, o foco do tratamento se constitui na perda de peso, o que poderá resultar em melhora da função sexual. Idealmente, este tratamento deve ser desenvolvido por uma equipe formada por médico, nutricionista, psicólogo, fisioterapeuta e educador físico.

Além do tratamento da parte física, é necessário psicoterapia para melhorar a autoimagem e autoestima. A fisioterapia fortalecerá os músculos do assoalho pélvico, melhorando a função sexual.

Há pesquisas sendo desenvolvidas com o objetivo de comparar a função sexual de mulheres antes e após CB, testando a hipótese de que essa função poderia melhorar no pós-operatório.

Uma vez que mulheres obesas vivenciam imagem corporal negativa e baixa autoestima e estando a sexualidade intimamente associada a esses aspectos, a morbidade dessas pacientes inclui qualidade de vida sexual comprometida. A CB propiciaria, então, acesso à melhora da autoimagem e maior atratividade para o(a) parceiro(a), o que resultaria em maior frequência sexual. Além disso, a diminuição da

cintura abdominal melhoraria a mobilidade física, favorecendo o intercurso mais satisfatório.

Esses resultados, apesar de irrefutáveis, devem ser avaliados com cautela e não excluem a necessidade de estudos de acompanhamento, com avaliação a longo prazo.

► **Obesidade e saúde reprodutiva**

Risco de comorbidades pode limitar as opções contraceptivas da mulher obesa. Desenvolver diabetes, HA, DCV, acidente vascular cerebral (AVC), trombose venosa profunda ou embolia pulmonar são as mais frequentes. Essas condições médicas podem impedir o uso de contraceptivos de base estrogênica. Por essa razão, a mulher obesa é candidata a contraceptivos contendo apenas progestina (injetável – acetato de depomedroxiprogesterona, comprimido, implante ou dispositivo intrauterino (DIU) liberador de levonorgestrel) ou métodos não hormonais (preservativo, diafragma ou DIU não medicado).

Mesmo após serem controlados os fatores de risco, a contracepção para pacientes obesas ainda constitui um desafio. É fundamental que se discuta com elas o planejamento familiar, levando-se em conta potenciais complicações gestacionais devidas às comorbidades.

Tabela 46.3 Quociente sexual – versão feminina (QS-F).

**Este questionário deve ser respondido pela paciente, com base nos últimos 6 meses
da vida sexual dela, considerando a seguinte pontuação:**

- 0 ➔ nunca
 - 1 ➔ raramente
 - 2 ➔ às vezes
 - 3 ➔ aproximadamente metade das vezes
 - 4 ➔ a maioria das vezes
 - 5 ➔ sempre
-

Questões

Aspectos Avaliados*

1. Você costuma pensar espontaneamente em sexo, lembra de sexo ou se imagina fazendo sexo? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Capacidade de fazer fantasias sexuais
2. O seu interesse por sexo é suficiente para você participar da relação sexual com vontade? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Desejo e interesse sexual
3. As preliminares (carícias, beijos, abraços, afagos etc.) a estimulam a continuar a relação sexual? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Qualidade de respostas às preliminares
4. Você costuma ficar lubrificada (molhada) durante a relação sexual? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Capacidade de excitação
5. Durante a relação sexual, à medida que a excitação do seu parceiro vai aumentando, você também se sente mais estimulada para o sexo? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Continuidade da excitação, em sintonia com o(a) parceiro(a)
6. Durante a relação sexual, você relaxa a vagina o suficiente para facilitar a penetração do pênis? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Preparo para a penetração
7. Você costuma sentir dor durante a relação sexual, quando o pênis penetra em sua vagina? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Presença de dor à relação
8. Você consegue se envolver, sem se distrair (sem perder a concentração), durante a relação sexual? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Foco no desejo e na excitação, ao longo do ato
9. Você consegue atingir o orgasmo (prazer máximo) nas relações性ais que realiza? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Capacidade para o orgasmo
10. O grau de satisfação que você consegue com a relação sexual lhe dá vontade de fazer sexo outras vezes em outros dias? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Satisfação geral com a atividade sexual

*Pode-se, portanto, avaliar isoladamente cada domínio da função sexual (desejo, excitação, orgasmo, satisfação, dor) e, também, a soma deles (resultado global).

COMO CALCULAR O QS-F

1º Some os pontos assinalados em cada questão (Q = questão)

$$Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + [5 - Q_7] + Q_8 + Q_9 + Q_{10}$$

Multiplique por 2 o total da soma e confira com o resultado abaixo

Padrão de desempenho sexual

82 a 100 pontos \Rightarrow bom a excelente

62 a 80 pontos \Rightarrow regular a bom

42 a 60 pontos \Rightarrow desfavorável a regular

22 a 40 pontos \Rightarrow ruim a desfavorável

0 a 20 pontos \Rightarrow nulo a ruim

Como interpretar o QS-F

- Baixa pontuação para as questões 1, 2 e 8 significa que o desejo sexual não é suficiente para desencadear e manter o interesse na relação.
- Baixa pontuação para as questões 3, 4, 5 e 6 revela prejuízo na capacidade de excitação, referindo-se, cada uma dessas questões, a diferentes aspectos que dizem respeito à excitação sexual.
- Alta pontuação para a questão 7 indica presença de dor à relação sexual.
- Dificuldade para o orgasmo e pouca ou nenhuma satisfação com o relacionamento sexual resultam em baixa pontuação para as questões 9 e 10.

A eficácia dos diferentes métodos de contracepção foi estudada nessas pacientes. Pílulas, particularmente as combinadas e contraceptivos apenas de progestina têm demonstrado menor eficácia em mulheres obesas, devido ao menor metabolismo nos adipócitos. Obesidade não é uma contraindicação absoluta ao uso de contraceptivos combinados ou somente de progestina. Essas pílulas são mais efetivas que os métodos de barreira.

Por outro lado, pacientes obesas têm maior incidência de tromboembolismo venoso do que mulheres não obesas que usam pílulas combinadas. Devido a esse alto risco, tais contraceptivos são contraindicados em pacientes com IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$. Adesivos e implantes de progestina mostram menor eficácia, devido à menor absorção. Progestina injetável e anel vaginal são efetivos. O anel vaginal, apesar de conter contraceptivo hormonal combinado, tem menor risco que os combinados sob a forma de pílula, por apresentar menor absorção sistêmica. O DIU tem boa eficácia com mínimo efeito sobre o ganho de peso e é primeira escolha para essas pacientes. A esterilização permanente, por sua vez, apresenta alto risco para essas mulheres, pelas complicações consequentes aos procedimentos de laparoscopia.

Pacientes obesas também têm maior risco na gestação, bem como boa chance de infertilidade, devido às comorbidades (diabetes, HA, síndrome dos ovários

policísticos [SOP]) e à anovulação, mesmo quando os fatores de risco estão controlados.

A anovulação nessas pacientes envolve alterações de hormônios e proteínas. Estrogênios periféricos estão aumentados pela conversão de estrona nos adipócitos, levando a maior *feedback* negativo na secreção de gonadotrofina. Maiores níveis de insulina levam a maiores índices de androgênios. Além disso, obesas têm elevados níveis de leptina, a proteína que interfere no desenvolvimento folicular dos ovários. Em contrapartida, mínima perda de peso pode melhorar sensivelmente a função reprodutiva. Consequentemente, pacientes com IMC > 35 kg/m² devem passar por tratamento para perda de peso (dieta, atividade física) para minimizar a ocorrência de ciclos anovulatórios e favorecer gravidez natural. Essa abordagem deve anteceder o tratamento farmacológico, que, por não pertencer ao âmbito deste capítulo, não será detalhado.

Orientação a respeito da saúde reprodutiva é importante e deve ser precoce. Obesas devem cuidar do planejamento familiar, apesar das reduzidas opções seguras de contraceção para elas.

► Perda de peso e vida sexual

A melhora na atividade sexual em muitas mulheres que perdem peso é causada por vários fatores: melhora da autoestima, corpo mais atraente na avaliação delas mesmas ou de seus(suas) parceiros(as) e menor limitação física. Por outro lado, perda de peso pode ser acompanhada por piora da vida sexual, devido à insatisfação com o próprio corpo, por mudanças físicas negativas, por deterioração do relacionamento ou por menor interesse sexual derivado de síndrome de deficiência nutricional.

Considerações finais

Sobrepeso e obesidade estão francamente associados às disfunções sexuais femininas. Razões de ordem física e natureza psíquica concorrem para tal associação. Salienta-se que o desejo sexual não costuma ser alterado nessas mulheres, diferentemente do que ocorre com os demais domínios da função sexual, ou seja: excitação, lubrificação, orgasmo, dor e satisfação.

O tratamento exige perda de peso e atividade física, além de corrigir as comorbidades. Síndrome de deficiência nutricional, entretanto, pode acompanhar a perda de peso, levando à piora da vida sexual.

Autoimagem insatisfatória e deterioração do relacionamento também podem contribuir para a manutenção ou piora das disfunções sexuais.

Também a saúde reprodutiva pode estar comprometida nas obesas, especialmente devido às comorbidades (diabetes, HA, SOP) e à anovulação decorrente de alterações hormonais e proteicas.

Bibliografia recomendada

Abdel-Halim RE. Obesity: 1000 years ago. References and further reading may be available for this article. To view references and further reading you must purchase this article. Lancet. 2005; 9481(366):204.

Abdo CHN. Descobrimento sexual do Brasil. São Paulo: Summus, 2004.

Abdo CHN. Elaboração e validação do quociente sexual – versão feminina – Rev Bras Med. 2006; 63(9):477-82.

Adolfsson B, Elofsson S, Rossner S & al. Are sexual dissatisfaction and sexual abuse associated with obesity? A populationbased study. Obes Res. 2004; 12:1702-9.

Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G & al. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? Fertility and sterility. 2008;90(3):619-26. Epub 2007/12/11.

Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y & al. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. Hypertens Res. 2007; 30:1029-34.

Allan CA, Strauss BJ, McLachlan RI. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men [review]. Int J Impo Res. 2007; 19:448-57.

Allan CA, Strauss BJG, Burger HG et al. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in non-obese aging men. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:139-46.

Appel LJ, Moore TG, Obarzanek R & al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. N Engl J Med. 1997; 336:117-24.

Assimakopoulos K, Karaivazoglou K, Panayiotopoulos S & al. Bariatric surgery is associated with reduced depressive symptoms and better sexual function in obese female patients: a one-year follow-up study. Obes Surg. 2011;21(3):362-6.

Aversa A, Bruzziches R, Francomano D *et al.* Weight loss by multidisciplinary intervention improves endothelial and sexual function in obese fertile women. *J Sex Med.* 2013;10(4):1024-33.

Avicenna. The disadvantages of excessive weight. In: Avicenna. The canon of medicine, book IV: diseases involving more than one member; the Cosmetic art. Rome: Medical Press. 1593: 173-4.

Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I *et al.* Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med.* 2003; 139:161-8.

Bancroft J, Wu FC. Changes in erectile responsiveness during androgen replacement therapy. *Arch Sex Behav.* 1983; 12:59-66. Bancroft J. Grundlagen und Probleme menschlicher Sexualität. Stuttgart: Enke, 1985.

Basaria S, Coviello AD, Travison TG *et al.* Adverse events associated with testosterone administration. *The New England Journal of Medicine.* 2010;363(2):109-22. Epub 2010/07/02.

Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *Can Med Assoc J.* 2005; 172:1327-33.

Basson R, Berman J, Burnett A *et al.* Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol.* 2000; 163:888-93.

Basu R, Man CD, Campioni M *et al.* Effect of 2 years of testosterone replacement on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, hepatic insulin clearance, and postprandial glucose turnover in elderly men. *Diabetes Care.* 2007; 30:1972-8.

Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male.* 2003; 6:1-7.

Bruckert E, Giral P, Heshmati HM, Turpin G. Men treated with hypolipidaemic drug complain more frequently of erectile dysfunction. *J Clin Pharm Ther.* 1996; 21:89-94.

Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001; 22:36-52.

Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes.* 1998; 47:290-3.

Camps M, Zervos E, Goode *et al.* Impact of bariatric surgery on body image perception and sexuality in morbidly obese patients and their partners. *Obes Surg.* 1996; 6:356-60.

Chedraui P, Pérez-López FR, Blümel JE *et al.* Hyperglycemia in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome is associated to increased sexual

- complaints. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(2):86-92.
- Cheng JY, Ng EM, Chen RY. Physical activity and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *Int J Impot Res.* 2007; 19:245-52.
- Chung WS, Sohn JH, Park YY. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? *Eur Urol.* 1999; 36:68-70.
- Clark A, Thornley B, Tomlinson L *et al.* Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13(6):1502-6.
- Corona G, Mannucci E, Petrone *Let al.* NCEP-ATPIII defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2007b; 4:1038-45.
- Corona G, Mannucci E, Petrone *Let al.* Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *Int J Impot Res* 2006a; 18:190-7.
- Corona G, Mannucci E, Petrone *Let al.* A comparison of NCEP ATPIII and IDL metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome associated sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2007a; 4:789-96.
- Corona G, Mannucci E, Schulman C *et al.* Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *Eur Urol.* 2006b; 50:595-604.
- Dandona P, Dhindsa S. Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2011;96(9):2643-51. Epub 2011/09/08.
- de Mola JRL. Obesity and its relationship to infertility in men and women. *Obstetrics & Gynecol Clin N Am.* 2009;36(2):333-46.
- De Souza AGP, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Obes Rev.* 2008; 9(4):340-54.
- Derby CA, Mohr BA, Goldstein I *et al.* Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology.* 2000; 56:302-6.
- Dziurowicz-Kozlowska A, Lisik W, Wierzbicka *Met al.* Health related quality of life after the surgical treatment of obesity. *J Physiol Pharmacol.* 2005; 56(Suppl 6):127-34.
- Edwards W, Coleman E. Defining sexual health: a descriptive overview. *Arch Sex Behav.* 2004; 33:189-95.
- Esposito K, Ciotola M, Giugliano *Fet al.* Association of body weight with sexual function in women. *Int J Impot Res.* 2007a; 19:353-7.
- Esposito K, Ciotola M, Giugliano *Fet al.* Mediterranean diet improves sexual function in women with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res.* 2007b; 19(5):486-91.

- Esposito K, Ciotola M, Giugliano F & al. Endothelial microparticles correlate with erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res.* 2007; 19:161-6.
- Esposito K, Ciotola M, Marfella R & al. The metabolic syndrome: a cause of sexual dysfunction in women. *Int J Impot Res* 2005; 17:224-6.
- Esposito K, Giugliano F, Ciotola Met al. Obesity and sexual dysfunction, male and female. *Int J Impot Res.* 2008; 20:358-65.
- Esposito K, Giugliano F, Di Palo C & al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2978-84.
- Esposito K, Giugliano G, Scuderi N, Giugliano D. Role of adipokines in the obesity inflammation relationship: the effect of fat removal. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118:1048-57.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A & al. Comparative risk assessment collaborative group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002; 360:1347-60.
- Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C & al. Erectile dysfunction in type I and type 2 diabetics in Italy. On behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici *Int J Epidemiol* 2000; 29:524-31.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG & al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994 151:54-61.
- Feldman HA, Johannes CB, Derby CA & al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Prev Med* 2000; 30:328-38.
- Flanagan SA. Obesity: the last bastion of prejudice. *Obes Surg.* 1996; 6:430-7.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trend in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA.* 2002; 288:1723-7.
- Fontaine KR, Redden DT, Wang Cet al. Years of Life Lost Due to Obesity *JAMA* 2003; 289(2):187-93.
- Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 43:1405-11.
- Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000 106:453-8.
- Glucksman ML, Rand CS, Stunkard AJ. Psychodynamics of obesity. *J Am Acad Psychoanal.* 1978; 6(1)103-15.
- Gordon L, Thakur N, Atlas Met al. Clinical inquiries. What hormonal contraception is most effective for obese women? *J Fam Pract.* 2007; 56(6):471-3.

- Grimes D, Shields W. Family planning for obese women: challenges and opportunities. *Contraception*. 2004; 72:1-4.
- Guay A, Jacobson J. The relationship between testosterone levels, the metabolic syndrome (by two criteria), and insulin resistance in a population of men with organic erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2007; 4:1046-55.
- Guay AT. ED2: erectile dysfunction equals endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007; 36:453-63.
- Guay AT. Relation of endothelial cell function to erectile dysfunction: implications for treatment. *Am J Cardiol*. 2005; 96:52M-56M
- Gustafsson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2276-83.
- Hammoud AO, Gibson M, Peterson M & al. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril*. 2008; 90(4):897-904.
- Hammoud AO, Wilde N, Gibson M & al Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril*. 2008; 90(6):2222-5.
- Hernández Hernández JR, López-Tomassetti Fernández E, Caballero Díaz Y & al. Remission of female sexual dysfunction in morbidly obese female patients with the Scopinaro procedure. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(6):987-90.
- Hong CY, Park JH, Ahn RS & al. Molecular mechanism of suppression of testicular steroidogenesis by proinflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha. *Molecular and cellular biology*. 2004;24(7):2593-604. Epub 2004/03/17.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ & al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001; 345:790-7.
- Hu G, Lindstrom J, Valle TT & al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med*. 2004; 164:892-6.
- Isidori AM, Caprio M, Strollo F & al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 84:3673-80.
- Isidori AM, Giannetta E, Greco EA & al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clinical endocrinology*. 2005;63(3):280-93. Epub 2005/08/25.
- James WTP, Rigby N, Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004; 11:3-8.
- Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N & al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertility and sterility*.

- 2004;82(4):863-70. Epub 2004/10/16.
- Jones TH, Arver S, Behre HM *et al*. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes care* 2011;34(4):828-37. Epub 2011/03/10.
- Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007; 14:226-34.
- Kaplan HS. Disorders of sexual desire. New York: Brunner Mazel, 1979.
- Kaplan SA, Meehan AG, Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? *J Urol*. 2006; 176(4 Part 1):1524-7.
- Kastarinen MJ, Nissinen AM, Vartiainen EA *et al*. Blood pressure levels and obesity trends in hypertensive and normotensive finnish population from 1982 to 1997. *J Hypertens*. 2000; 18:255-62.
- Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res*. 2003; 11:689-94.
- Klein R, Klein BE, Lee KE *et al*. Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with longterm IDDM. *Diabetes Care*. 1996; 19:135-41.
- Kolotkin R, Binks M, Crosby *et al*. Obesity and sexual quality of life. *Obesity*. 2006; 14:472-9.
- Kolotkin RL, Head S, Hamilton M, Tse CK. Assessing impact of weight on quality of life. *Obes Res*. 1995; 3:349-56.
- Kort HI, Massey JB, Elsner CW *et al*. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl*. 2006; 27(3):450-2.
- Kupelian V, Shabsigh R, Araujo AB *et al*. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 2006; 176:222-6.
- Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K *et al*. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149:601-8.
- Larsen F. Psychosocial function before and after gastric banding surgery for morbid obesity. A prospective psychiatric study. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1990; 359:1-57.
- Larsen SH, Wagner G, Heitmann BL. Sexual function and obesity. *Int J Obes*. 2007 31:1189-98.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999; 281: 537-44.
- Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and

- prognosis of type 2 diabetes. *Diabet Med.* 1990; 7(3):228-33.
- Lee RK, Chughtai B, Te AE, Kaplan SA. Sexual function in men with metabolic syndrome. *Urol Clin North Am.* 2012;39(1):53-62. Epub 2011/11/29.
- Lordelo RA, Mancini MC, Cercato C, Halpern A. Eixos hormonais na obesidade: caus ou efeito? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(1):34-41.
- Lue T, Basson R, Rosen R *et al.* Sexual medicine. sexual dysfunction in men and women. 2nd International Consultation on Sexual Dysfunction. Health Publication Paris, 2004.
- Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I *et al.* Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1998;83(9):3243-6. Epub 1998/09/24.
- Mammi C, Calanchini M, Antelmi A *et al.* Androgens and adipose tissue in males: a complex and reciprocal interplay. *International journal of endocrinology.* 2012;2012:789653. Epub 2012/01/12.
- Mansour D. Implications of the growing obesity epidemic on contraception and reproductive health. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2004; 30(4):209-11.
- Martelli V, Valisella S, Moscatiello S *et al.* Prevalence of sexual dysfunction among postmenopausal women with and without metabolic syndrome. *J Sex Med.* 2012;9(2):434-41.
- Masters WH, Johnson V. Human sexual response. Boston: Little, Brown & Co., 1966.
- McVeigh GE, Cohn JN. Endothelial dysfunction and the metabolic syndrome. *Curr Dial Rep.* 2003; 3:87-92.
- Mesri M, Altieri DC. Leukocyte microparticles stimulate endothelial cells cytokine release and tissue factor induction in JNK-1 signaling pathway. *J Biol Chem.* 1999 274:23111-8.
- Metwally M, Li T, Ledger *Wet al.* The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev.* 2007; 8:515-23.
- Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A *et al.* The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism: clinical and experimental.* 2013;62(4):457-78. Epub 2012/09/25.
- Osuna JA, Gomez-Perez R, Arata-Bellabarba G, Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone binding globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Arch Androl.* 2006; 52:355-61.
- Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Melchionda N, Morselli Labate AM, Fabbri *Ret al.* Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men. *Metabolism.* 1991; 40:101-4.
- Pasquali R, Macor C, Vicennati V *et al.* Effects of acute hyperinsulinemia on

- testosterone serum concentrations in adult obese and normalweight men. *Metabolism*. 1997; 46:526-9.
- Pedersen TR, Faergeman O. Simvastatin seems unlikely to cause impotence. *BMJ*. 1999; 318:192.
- Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F & *al*. NEDCOM, the Netherlands epidemiologic and demographic compression on morbidity research group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 138:24-32.
- Ray EC, Nickels MW, Sayeed S, Sax HC. Predicting success after gastric bypass: the role of psychosocial and behavioral factors. *Surgery*. 2003; 134:555-63.
- Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996;334:374-81.
- Rizvi K, Hampson JP, Harvey JN. Do lipid-lowering drugs cause erectile dysfunction? A systematic review. *Fam Pract* 2002; 19:95-8.
- Rosen R, Brown C, Heiman *et al*. The Female Sexual Function Index (FSFI): multidimensional self report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000; 26:191-208.
- Rosmond R, Wallerius S, Wanger P & *al*. A 5 year follow-up study of disease incidence in men with an abnormal hormone pattern. *J Intern Med*. 2003; 254:386-90.
- Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(7):415-9. Epub 2008/06/05.
- Sarwer DB, Spitzer JC, Wadden TA & *al*. Changes in sexual functioning and sex hormone levels in women following bariatric surgery. *JAMA Surg*. 2014;149(1):26-33.
- Shabsigh R, Arver K, Channer KS & *al*. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(5):791-8.
- Shah MB. Obesity and sexuality in women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2009; 36(2):347-60.
- Shiri R, Koskimaki J, Hakama M & *al*. Effect of life-style factors on incidence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2004; 16:389-94.
- Sobel BE. Insulin resistance and thrombosis: a cardiologist's view. *Am J Cardiol* 1999; 84:37J-41J.
- Speel TG, van Langen H, Meuleman EJ. The risk of coronary heart disease in men with erectile dysfunction. *Eur Urol*. 2003; 44:366-70.
- Strey CH, Young JM, Lainchbury JH, Frampton CM, Nicholls MG, Richards AM & *al*.

Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischaemic heart failure. Hear 2006; 92:1603-9.

Svartberg J. Epidemiology: testosterone and the metabolic syndrome. Int J Impot Res 2007; 19:124-8.

Svartberg J, von Muhlen D, Schirmer H *et al.* Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study. Eur J Endocrinol. 2004a; 150:65-71.

Svartberg J, von Muhlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso Study. Eur J Epidemiol 2004b; 19:657-63.

Taneva E, Borucki K, Wiens L *et al.* Early effects of endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. Am J Cardiol. 2006; 97:1002-6.

Teal S, Ginosar D. Contraception for women with chronic medical conditions. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007; 34:113-26.

Teerds KJ, de Rooij DG, Keijer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. Human reproduction update. 2011;17(5):667-83. Epub 2011/05/07.

Veronelli A, Mauri C, Zecchini B *et al.* Sexual dysfunction is frequent in premenopausal women with diabetes, obesity, and hypothyroidism, and correlates with markers of increased cardiovascular risk. A preliminary report. J Sex Med. 2009; 6(6):1561-8.

Wannamethee SG, Shaper AG, Durrington PN, Perry IJ. Hypertension, serum insulin, obesity and the metabolic syndrome. J Hum Hypertens. 1998; 12:735-41.

Werlinger K, King TK, Clark MM, Pera V, Wincze JP. Perceived changes in sexual functioning and body image following weight loss in an obese female population: a pilot study. J Sex Marital Ther. 1997; 23:74-8.

White JR, Case DA, McWhirter D, Mattison AM. Enhanced sexual behavior in exercising men. Arch Sex Behav. 1990; 19:193-209.

Williamson DF, Parnuk E, Thues M *et al.* Modest intentional weight loss increases life expectancy in overweight women. Am J Epidemiol. 1995; 141:1128-45.

Wing RR, Bond DS, Gendrano IN 3rd, Wadden T *et al.* Sexual Dysfunction Subgroup of the Look AHEAD Research Group. Effect of intensive lifestyle intervention on sexual dysfunction in women with type 2 diabetes: results from an ancillary Look AHEAD study. Diabetes Care. 2013;36(10):2937-44.

Wolf HK, Tuomilehto J, Kuulasmaa K *et al.* Blood pressure levels in the 41 populations of the WHO MONICA project. J Hum Hypertens. 1997; 11:733-42.

- World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* Report of a WHO consultation on obesity. WHO: Geneva, 1997.
- World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* WHO Technical Report Series Number 894. WHO: Geneva, 2000.
- Zueff LN, Lara LA, Vieira CS, Martins W de P, Ferriani RA. Body compositic characteristics predict sexual functioning in obese women with or without PCOS. *J Sex Marital Ther.* 2015;41(3):227-37.

Obesidade e Infertilidade

Silvana Chedid, Fabio Aiello Padilla e Érica Cristina da Silva Lopes

Introdução

Obesidade é a doença crônica mais comum nos EUA, país líder em número de casos de obesidade no mundo, atualmente com 2/3 de sua população adulta obesa ou com sobrepeso. A obesidade representa papel fundamental na patogênese de inúmeras doenças e também está relacionada com uma série de alterações no ciclo menstrual: de 30 a 47% das mulheres obesas ou com sobrepeso apresentam alteração do ciclo.

Infertilidade é uma doença que se define pela falha em se obter gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e desprotegidas. Avaliação do *status* reprodutivo antes do período de 12 meses é justificada conforme histórico e exame físico do casal avaliado. A avaliação também pode ser mais precoce em mulheres com mais de 35 anos de idade, após período de seis meses de tentativa. Estima-se que de 10 a 20% dos casais sofram de infertilidade. Parece haver aumento dessa incidência na população geral devido principalmente ao desejo das mulheres de engravidar em idade mais avançada e a mudanças de estilo de vida, por causa de tabagismo, etilismo e até mesmo alterações nos hábitos alimentares.

A relação entre obesidade e fertilidade tem recebido cada vez mais atenção devido ao rápido aumento na incidência de obesidade principalmente no mundo desenvolvido.

Alterações na fertilidade causadas pela obesidade

O impacto da obesidade na fertilidade de mulheres é controverso. A maioria das mulheres obesas não é infértil. Alguns estudos com grande número de casos foram

incapazes de mostrar a relação entre taxa de concepção, peso ou índice de massa corporal (IMC). A infertilidade em mulheres obesas estaria ligada principalmente à alteração ovulatória. Um grande estudo comparou 2.527 mulheres inférteis com anovulia e 46.718 mulheres sem história de infertilidade e mostrou risco relativo de infertilidade por causa ovulatória de 1,3 (intervalo de confiança de 95% [95% IC] de 1,2 a 1,6) para mulheres com IMC entre 24 e 31 kg/m² aos 18 anos e 2,7 (95% IC de 2,0 a 3,7) para IMC ≥ 32 kg/m² na mesma idade. A função ovulatória e as taxas de gravidez frequentemente melhoram após perda de peso em mulheres obesas com anovulia crônica, o que reforça o papel da obesidade na fertilidade feminina.

O fator ovulatório isoladamente não explica a alteração de fertilidade em mulheres obesas. Estudo envolvendo 500 mulheres submetidas a tratamento com óvulos de doadoras mostrou que o aumento da relação cintura-quadril (RCQ) está associado a maior tempo para concepção, mesmo quando ajustado para peso, duração e regularidade do ciclo. Todos os mecanismos pelos quais a obesidade pode interferir na fertilidade ainda não são conhecidos. Há uma série de estudos que mostram diminuição de fecundidade em mulheres obesas, mesmo quando elas não apresentam qualquer alteração na função ovulatória.

Alterações hormonais causadas pela obesidade

O ciclo menstrual é o resultado da interação de diversos hormônios e de suas variações conforme diferentes alças de *feedback*. O objetivo do ciclo é a gravidez, porém, como na maioria das vezes isso não acontece, resulta na menstruação e início de novo ciclo.

Inicialmente o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é produzido no núcleo arqueado do hipotálamo e secretado pelo sistema porta para a hipófise anterior. A secreção do GnRH é feita de forma pulsátil, uma vez que sua ação não tem relação com seus níveis séricos, mas sim com a variação súbita em sua concentração no sistema porta. Quando o corpo lúteo do ciclo anterior se extingue, a produção de progesterona e inibina diminuem, permitindo aumento nos níveis de hormônio foliculoestimulante (FSH).

O estímulo do FSH faz com que os folículos ovarianos cresçam, diferenciem-se e comecem a secretar quantidades crescentes de estrogênios. Os estrogênios, entre outras funções no corpo, estimulam o crescimento e a diferenciação da camada funcional do

endométrio, que se prepara para a implantação do embrião. Os estrogênios também atuam conjuntamente ao FSH no estímulo do desenvolvimento folicular. Segundo a teoria das duas células gonadotrofinas, a estimulação de células da teca pelo hormônio luteinizante (LH) faz com que elas comecem a produzir androgênios que serão convertidos pelas células da granulosa em estrogênio, sob estímulo do FSH. O aumento nos níveis de estrogênio leva a *feedback* negativo sobre a hipófise e o hipotálamo, que diminuem a secreção de FSH. O folículo dominante no ovário possui mais receptores para FSH e produz maior quantidade de estrogênios que os demais folículos. Os folículos sofrem um processo de atresia, com exceção do folículo dominante, que continua crescendo mesmo com níveis decrescentes de FSH. Os níveis elevados de estrogênio causam um pico na secreção hipofisária de LH, que é o gatilho para a ovulação e início da produção de progesterona, levando o ciclo para a fase lútea ou para a fase secretora.

A atividade do corpo lúteo depende da presença de LH; sem sua secreção contínua, ele regide após o período de 12 a 16 dias. Havendo gravidez, o embrião secreta gonadotrofina coriônica humana (hCG), hormônio estruturalmente muito semelhante ao LH e por isso capaz de manter a atividade do corpo lúteo de secretar progesterona e sustentar o endométrio secretor, o que permite que a gravidez continue a se desenvolver normalmente. Caso isso não ocorra, o corpo lúteo regide e o ciclo é reiniciado.

O impacto da obesidade na fertilidade humana pode ser explicado fundamentalmente por alterações na secreção dos hormônios reprodutivos e alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, principalmente na secreção pulsátil de gonadotrofinas. A obesidade está relacionada com alterações do ciclo menstrual, tornando-o mais longo, mais irregular e é responsável por ciclos anovulatórios. Essas alterações parecem estar relacionadas com a diminuição plasmática na concentração de hormônios sexuais, como LH, FSH, estradiol e progesterona, conforme é possível observar medindo seus níveis e os níveis de seus metabólitos urinários. Isso foi realizado em mulheres com idade entre 43 e 55 anos com sobrepeso e reforçou a hipótese de que há relação entre obesidade e queda na secreção de hormônios reprodutivos, bem como diminuição na atividade do corpo lúteo, consequência direta da diminuição dos níveis de LH, hormônio que mantém essa estrutura.

Alterações na dinâmica do eixo hipotálamo-hipófise-ovário em mulheres obesas

puderam ser demonstradas por estudo que comparou 10 obesas mórbidas eumenorreicas (IMC médio de 48 kg/m²) com 11 controles (IMC médio de 21 kg/m²) em relação ao perfil urinário diário de hormônios reprodutivos e seus metabólitos. Ficou evidente que a obesidade está relacionada com diminuição na amplitude, mas não na frequência dos pulsos de liberação de LH. O estudo também forneceu informação importante de que a obesidade é capaz de alterar a função do corpo lúteo, conclusão decorrente dos níveis significativamente mais baixos de glicuronato de pregnanediol, um metabólito da progesterona, na urina das mulheres obesas mórbidas.

Outras alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário têm papel importante na diminuição da fertilidade feminina. As mudanças na secreção de GnRH em nível hipotalâmico levam a diminuição da secreção de LH e, consequentemente, dos níveis séricos de hormônios androgênicos, explicada também em parte pela diminuição progressiva nos níveis séricos na globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) encontrada em mulheres obesas. A diminuição na produção de SHBG ocorre porque a obesidade abdominal está associada a aumento nos níveis séricos de insulina, que inibe a produção hepática de SHBG. Os níveis de estrogênio circulante em mulheres obesas que já são elevados cronicamente devido à conversão periférica de androgênios nos adipócitos, são aumentados por essa ação da insulina. Esses efeitos são mais evidentes em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP), devido aos muitos casos de resistência à insulina (RI), independente da obesidade.

Hormônios tireoidianos (HT) também sofrem alterações em consequência da obesidade. A associação entre aumento de hormônio tireoestimulante (TSH) e hipotireoidismo subclínico com obesidade grave tem sido demonstrada em diversos estudos. A perda de peso cirúrgica tem sido eficaz até mesmo na diminuição das doses de tiroxina usada por pacientes obesas submetidas à cirurgia bariátrica (CB). A normalização dos níveis de hormônios tireoidianos é fundamental para a manutenção da fertilidade, pois essa alteração hormonal causada pela obesidade repercute no processo de gravidez.

Atualmente tem-se discutido muito qual é o papel da leptina como mediador de alteração reprodutiva em mulheres obesas. A leptina é um peptídio secretado pelos adipócitos que diminui a fome e o consumo de alimentos, além de aumentar a velocidade do metabolismo de gorduras. A leptina também é capaz de inibir o

desenvolvimento folicular ovariano e a esteroidogênese, agindo na fertilidade feminina. Outros peptídios relacionados com a ingestão calórica e o consumo de energia têm sido estudados em relação à fertilidade, porém, até o momento, nenhum apresentou tanta importância quanto a leptina.

Alterações nas medidas de reserva ovariana relacionadas com a obesidade

Poucos estudos avaliam os efeitos da obesidade nos testes de reserva ovariana. Dentre esses testes, a contagem de folículos antrais é considerada hoje o melhor parâmetro de avaliação. A dosagem sérica de FSH basal (início do ciclo) e de hormônio antimülleriano são exames complementares que têm se mostrado importantes nessa avaliação.

Os estudos com objetivo de avaliar como a obesidade pode alterar esses parâmetros têm revelado que a obesidade causa diferença significativa principalmente na dosagem sérica de hormônio antimülleriano. A avaliação de 36 mulheres com idade entre 40 e 52 anos evidenciou que não há diferença na contagem de folículos antrais nem na dosagem de FSH entre mulheres com IMC normal e mulheres obesas, porém diminuição de até 77% na dosagem do hormônio antimülleriano foi encontrada na comparação entre os dois grupos.

Resultados semelhantes estão presentes em mulheres com idade entre 35 e 47 anos. Os níveis séricos de hormônio antimülleriano foram 65% menores em obesas do que em mulheres com IMC normal, sugerindo que realmente há evidência da ação negativa da obesidade na reserva ovariana.

Ambos os estudos incluíram mulheres no final da idade reprodutiva e, eventualmente, podem não ter o resultado semelhante na avaliação de jovens obesas, porém são importantes para registrar a alteração nos níveis de hormônio antimülleriano.

Alterações na fertilidade masculina relacionadas com a obesidade

As incidências de oligozoospermia (diminuição na concentração de espermatozoides abaixo de $20 \times 10^6/\text{mL}$) e astenospermia (diminuição na porcentagem de

espermatozoides móveis e direcionais) alteram a fertilidade masculina e crescem proporcionalmente ao aumento do IMC. A chance de um homem obeso sofrer de oligozoospermia é 3,3 vezes maior que um homem com IMC normal. O risco de astenospermia é 3,4 vezes maior em obesos.

A relação entre obesidade e infertilidade masculina é multifatorial. Alterações hormonais causadas pela obesidade podem alterar a espermatoogênese. Homens obesos têm maior quantidade de androgênios aromatizados em estrogênio na gordura periférica, o que leva à redução dos níveis séricos de testosterona e ao aumento nos níveis séricos de estradiol. Devido ao *feedback* negativo causado pela elevação dos níveis séricos de estradiol, ocorre diminuição na secreção de gonadotrofinas, o que parece interferir nas funções das células de Leydig e Sertoli e alterar a secreção de hormônios sexuais, consequentemente afetando a maturação espermática. O aumento da RI e a apneia do sono também parecem influenciar negativamente a produção de testosterona em obesos, alterações endocrinológicas aparentemente presentes em todos os homens obesos, porém mais pronunciadas nos inférteis.

A leptina e sua relação com infertilidade masculina têm sido estudadas recentemente como um dos fatores importantes de alteração seminal, uma vez que seus receptores foram encontrados em células de Leydig, células germinativas e até mesmo na membrana plasmática dos espermatozoides. O aumento da leptina e da expressão de seus receptores tem sido associado a alterações de espermatoogênese. A leptina é significativamente mais alta em homens obesos inférteis do que nos férteis; há também relação negativa direta entre os níveis séricos de leptina e os de testosterona, mostrando que a leptina deve ser causadora de alteração seminal, ainda que por mecanismo desconhecido. Entre as possíveis maneiras de piorar a qualidade seminal, a leptina poderia agir diretamente como sinal de inibição da espermatoogênese testicular, alterar a secreção de FSH e LH ou agir nas células de Leydig e Sertoli, diminuindo a síntese de testosterona e, consequentemente, inibindo a espermatoogênese.

Em homens obesos o escroto permanece em contato mais próximo com o tecido ao seu redor do que em homens com peso normal, o que resulta em aumento de temperatura escrotal, que também pode afetar os parâmetros de avaliação seminal.

Além de alterações relacionadas com parâmetros seminais, alterações sexuais parecem estar relacionadas com a obesidade, porém estudos mostram resultados

duvidosos acerca da relação entre obesidade e disfunção erétil, ainda que haja uma tendência ao aumento na incidência de disfunção erétil com aumento do IMC. Estudo que avaliou 390 pacientes mostrou essa tendência, apesar de não ter alcançado resultado significativo, com 6,4% dos pacientes com IMC normal com disfunção erétil, 7,7% no grupo com sobrepeso e 9,4% no grupo dos obesos.

Obesidade e alterações gestacionais

Mulheres obesas apresentam mais risco para diversas complicações gestacionais, como pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, poli-hidrâmnio, e aumento na taxa de parto cesáreo (ACOG Committee). Alguns estudos têm mostrado até mesmo que existe relação de obesidade com aumento de risco de defeitos de tubo neural e aumento nas taxas de mortalidade neonatal de recém-nascidos, possivelmente devido a alterações metabólicas, como diabetes não diagnosticada, hiperglicemia, níveis elevados de insulina e deficiências nutricionais.

A obesidade é descrita como fator de risco independente para aborto espontâneo de primeiro trimestre, seja em gestação espontânea ou como resultado de fertilização *in vitro*/injeção intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI). Alterações na receptividade endometrial e desenvolvimento folicular em ambiente hormonal alterado são explicações possíveis para o aumento nas taxas de aborto. A incidência de perda fetal precoce em obesas mórbidas submetidas a tratamento com óócitos de doadoras chega a 38%, ao passo que a taxa é de 13% entre mulheres com IMC normal. Em pacientes submetidas à FIV/ICSI, a taxa de perda fetal antes das seis semanas é de 22% em obesas e de 12% em mulheres com IMC normal. Um grande estudo retrospectivo que avaliou 2.349 gestações após tratamento de fertilidade sugere que a taxa de abortamento espontâneo cresce progressivamente conforme o aumento do IMC, sendo 1,29 vez maior em mulher com sobrepeso, 1,71 vez maior em mulher obesa e 2,19 vezes maior em mulher obesa mórbida, em comparação à mulher com IMC normal.

Devido aos riscos da gravidez em mulheres obesas, recomenda-se à mulher com sobrepeso, obesa ou obesa mórbida que diminua seu peso antes de tentar engravidar. Alguns autores consideram que seja adequada gravidez apenas após a mulher atingir $\text{IMC} \leq 35$. Para mulheres no final da idade reprodutiva, devem-se pesar os benefícios de esperar a perda de peso para engravidar, balanceando com os riscos da diminuição

da fertilidade devido ao aumento da idade.

► Tratamento

■ Técnicas de reprodução assistida

O tratamento da infertilidade baseia-se na correção das alterações encontradas na pesquisa de infertilidade, e, para isso, diversas técnicas podem ser utilizadas.

As técnicas de reprodução assistida podem ser de alta e ou de baixa complexidade. O coito programado e a inseminação intrauterina são de baixa complexidade. Consideram-se de alta complexidade o tratamento de fertilização *in vitro* (FIV) e suas diferentes técnicas para a fecundação. Todo tratamento de reprodução assistida pode ser realizado sem utilização de medicação, ou seja, usando o ciclo natural com seu óvulo único, porém o uso de estimulação ovariana em qualquer modalidade de tratamento está associado a aumento nas taxas de gravidez.

A inseminação intrauterina consiste em depositar os espermatozoides, após preparo adequado, no interior da cavidade uterina quando a mulher está no período periovulatório. É um tratamento adequado para pacientes que tenham infertilidade por fator cervical, fator masculino leve, insuficiência lútea e mesmo para casos de infertilidade sem causa aparente. Utilizam-se habitualmente gonadotrofinas (urinárias ou recombinantes) ou a associação dessas medicações ao citrato de clomifeno para a estimulação ovariana. Pela ultrassonografia (US) seriada é possível observar quando o folículo dominante atinge diâmetro médio de 17 mm, ocasião em que é administrada hCG (urinário ou recombinante) com objetivo de causar a ovulação, uma vez que, conforme já foi dito, a hCG é um hormônio com morfologia muito semelhante ao LH desencadeador de ovulação nos ciclos espontâneos. A inseminação é realizada 36 h após a administração de hCG, com a deposição intrauterina de uma solução com espermatozoides e meio de cultura. Após a injeção do sêmen pode ser feito um suporte de fase lútea com progesterona, por via oral, intramuscular ou, preferencialmente, vaginal. Após 14 dias da realização do procedimento, é feito teste de gravidez, que, sendo positivo, deve ser confirmado com US uma ou duas semanas depois para visualização do saco gestacional e do batimento cardíaco fetal. O percentual de gestação é muito variável, porém corresponde a cerca de 15 a 20% dos ciclos.

A FIV foi idealizada inicialmente como tratamento para pacientes com infertilidade devido a fator tubário, mas a técnica mostrou-se eficiente para diversas outras causas de infertilidade, além de possibilitar que mulheres já menopausadas pudessem engravidar por meio de programas de doação de óvulos. As indicações para o tratamento são, além do fator tubário, endometriose, fator imunológico, infertilidade sem causa aparente e fator masculino moderado.

Mais recentemente, teve destaque a técnica de ICSI (*intracytoplasmic sperm injection* ou injeção de espermatozoide no citoplasma do óvulo), que consiste na injeção do espermatozoide no citoplasma do óvulo, procedimento importante nos casos de infertilidade por fator masculino grave e que possibilita inclusive que homens azoospérmicos tenham espermatozoides retirados do epidídimos ou do testículo para fecundação. Atualmente a técnica é usada também para garantir fertilização.

Diversos são os esquemas utilizados para estimulação ovariana. Inicialmente deve ser feita a supressão hipofisária, uma vez que a liberação de pico de LH poderia causar ovulação precoce, com uso de análogo ou, mais recentemente, de antagonista do GnRH. A estimulação ovariana é realizada com uso de gonadotrofina urinária ou recombinante, e o desenvolvimento folicular deve ser monitorado com US e dosagem sérica de estradiol seriado. Quando pelo menos três folículos atingem mais de 17 mm, é usada hCG para desencadear maturação final dos oócitos. Entre 34 e 36 h após o uso de hCG é realizada captação dos oócitos guiada por US transvaginal, eles são levados ao laboratório e unidos aos espermatozoides. Três dias após a captação, os embriões de melhor qualidade são injetados no interior da cavidade uterina em procedimento chamado transferência embrionária. A paciente deve manter suporte de fase lútea com uso de progesterona desde a data da captação e, 12 dias após a transferência, realizar exame de gravidez. É a técnica que mais avançou e que mais apresentou impacto nas taxas de gravidez nos últimos anos, com taxa de sucesso em cerca de 40 a 45% dos casos, o que representa aumento considerável, já que em 1995 estimava-se sucesso em apenas 18,8% desses tratamentos.

É controverso estabelecer a obesidade como fator de predição para resultado de tratamento de reprodução assistida. Alguns investigadores relatam redução nas taxas de gravidez em tratamentos de fertilidade para mulheres obesas, enquanto outros não relatam diferença de resultados entre obesas e mulheres com IMC normal. Alguns

estudos ainda relatam taxas mais altas de sucesso em pacientes obesas quando comparadas a mulheres com IMC normal, apesar de a maioria dos estudos sugerir que a obesidade representa efeito adverso aos tratamentos. Um grande estudo retrospectivo que avaliou os resultados de 5.019 ciclos de FIV mostrou que a obesidade está associada a maior tempo de uso e doses maiores de gonadotrofinas para estimulação ovariana, aumento na frequência de ciclos cancelados por resposta inadequada e número menor de óócitos captados. Entretanto, não há demonstração de qualquer diferença na qualidade embrionária. Outro estudo retrospectivo que avaliou 3.586 mulheres submetidas a tratamento de reprodução assistida constatou taxas de gravidez significativamente mais baixas em obesas e obesas mórbidas quando comparadas a mulheres com IMC normal (*odds ratio* [OR] de 0,73 e 0,5, respectivamente). Mais um estudo retrospectivo que avaliou resultado de tratamento em 1.293 mulheres com idade abaixo de 38 anos submetidas à FIV mostrou taxa de cancelamento do ciclo significativamente maior em obesas mórbidas quando comparadas a mulheres com peso normal (25,3% vs. 10,9%, respectivamente; OR 2,73).

A obesidade parece atrapalhar os resultados de tratamento de reprodução assistida, cabendo ao médico orientar de maneira adequada suas pacientes para, quando for possível, reduzir seu peso antes de iniciar tratamento para engravidar.

► Tratamentos para a obesidade

Estudo envolvendo mais de 28 mil mulheres com sobrepeso mostrou que perda de pelo menos 9 kg está associada à redução de 25% de complicações cardiovasculares, câncer e mortalidade. Perda de peso está associada também à melhora da regularidade dos ciclos menstruais, principalmente em mulheres com SOP, e melhora nos resultados reprodutivos.

A primeira linha de tratamento para pacientes com obesidade e infertilidade consiste em mudança do estilo de vida, com dieta e exercício físico adequado. A função ovulatória retorna na maioria das obesas com SOP após diminuição de 5 a 10% do peso corporal. A perda de peso também melhora a RI, diminui os níveis de androgênios e aumenta as concentrações de SHBG. Estudo realizado em mulheres inférteis com anovulígia crônica submetidas a um programa de perda de peso durante seis meses resultou em retorno da atividade ovulatória em 90% dos casos, 78% de gestação e

perda gestacional precoce de 18%, comparados a 75% da taxa prévia ao tratamento do mesmo grupo.

■ Medicamentoso

Indicado após seis meses de mudança no estilo de vida, o tratamento farmacoterápico deve ser iniciado em mulheres que mantiverem IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou que tiverem IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ em associação a doença em que a obesidade seja fator de risco. O tempo médio de tratamento deve ser de sete a 48 semanas, embora a duração do tratamento esteja associada a maior perda de peso. Combinar tratamento medicamentoso com alteração no estilo de vida possibilita perda de peso maior que a conseguida apenas com o uso da medicação. Existem diferentes classes de medicação que podem ser usadas, mas nenhuma tem eficácia comprovadamente superior. A perda absoluta de peso com tratamento medicamentoso é relativamente pequena, porém é um tratamento a ser considerado para pacientes nos quais a mudança de estilo de vida comprovadamente não obteve sucesso.

○ Substâncias antiabortivas

Representadas principalmente pelo orlistate, interferem na hidrólise da gordura, diminuindo sua absorção em aproximadamente 30%. O uso de 120 mg nas refeições diminui também a absorção de vitaminas solúveis na gordura, principalmente vitamina D, que deve ser suplementada. Esse tratamento é contraindicado para pacientes com síndromes de má absorção crônica e colesterol e tem como principal efeito colateral sintomas gastrintestinais.

○ Supressores de apetite

A fentermina é uma amina simpaticomimética que aumenta a concentração de norepinefrina em regiões hipotalâmicas, resultando em sensação de saciedade. A dose diária recomendada é entre 15 e 30 mg e deve ser ingerida pela manhã para minimizar efeitos de alteração do sono, que pode resultar da estimulação do sistema nervoso central (SNC). Entre os efeitos colaterais estão hipertensão arterial (HA), insônia, boca seca, constipação intestinal e palpitação. Após uso prolongado, a interrupção abrupta do uso pode causar fadiga e depressão. A substância é contraindicada para pacientes

com doença cardiovascular (DCV), hipertensão de difícil controle, hipertireoidismo, glaucoma e estados mentais agitados.

A sibutramina é um inibidor da recaptação da serotonina e da norepinefrina de ação central. A dose diária recomendada varia de 10 a 15 mg/dia pela manhã. Entre os efeitos colaterais estão HA, palpitação, boca seca, dor de cabeça, insônia e constipação intestinal. Essa substância é contraindicada para pacientes hipertensos, com acometimento renal, disfunção hepática, glaucoma, DCV e estado de agitação mental.

Os efeitos de supressores de apetite nos ciclos menstruais, ovulação e fecundidade são desconhecidos. Tanto a fentermina quanto a sibutramina são substâncias categoria C e não devem ser usadas na gravidez, exceto em casos especiais.

○ Agentes sensibilizadores à insulina

A metformina é uma biguanida que inibe a produção hepática de glicose e aumenta a sensibilidade periférica à insulina (SI). Em mulheres obesas anovulatórias com SOP, a metformina tem sido usada com sucesso no tratamento da disfunção ovariana. Como substância indutora de ovulação, a metformina é mais efetiva em mulheres com peso normal e não é mais efetiva que a perda de peso para mulheres obesas.

A associação de metformina a dieta com restrição calórica ocasiona diminuição significativa de peso e de gordura visceral. Em pré-diabéticos, a metformina pode diminuir o risco de progressão da doença em 31%. Entretanto, mudança do estilo de vida pode reduzir esse risco em 58% e deve ser estimulada.

A dosagem da metformina é de 1.500 a 2.000 mg/dia. Os efeitos colaterais são principalmente gastrintestinais e podem ser graves o bastante para que o paciente deixe de usar a medicação. Deve-se checar função hepática e renal antes de iniciar o tratamento, monitorando pelo menos uma vez por ano.

A metformina é uma substância categoria B para gestação; há atualmente uma forte tendência de seu uso em pacientes com SOP mesmo no início da gestação. Ela não é atualmente aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de obesidade.

■ Cirúrgico

O uso da CB como opção de tratamento para redução de peso em mulheres com idade reprodutiva tem aumentado muito nos países desenvolvidos, especialmente em casos de insucesso após tratamentos não cirúrgicos. As taxas de CB nos EUA aumentaram quase seis vezes entre 1990 e 2000 (de 2,4 para 14,1 para cada 100 mil adultos). A cirurgia promove redução de peso maior e que se sustenta por mais tempo quando comparada a medidas não cirúrgicas, como intervenção ambiental ou farmacológica.

O tratamento cirúrgico deve ser recomendado para pacientes com IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, quando o paciente apresentar comorbidade agravada pela obesidade. Outros critérios para indicação cirúrgica incluem falha na tentativa de mudanças comportamentais, estabilidade psicológica, alta motivação, conhecimento da cirurgia e suas sequelas e avaliação do risco-benefício do procedimento para a paciente.

As alterações hormonais causadas pela obesidade parecem ser revertidas após cirurgia para redução de peso. Estudo que avaliou o perfil hormonal de pacientes antes e 12 meses após gastroplastia vertical (GV) mostrou significativa queda de estradiol e de testosterona total e livre, além de aumento nos níveis de FSH e SHBG. Além disso foi possível observar regularização de ciclo menstrual em algumas pacientes após a cirurgia.

Apesar da comprovada melhora na fecundidade feminina com a perda de peso não cirúrgica, o benefício da CB para a fertilidade ainda não é totalmente conhecido devido à limitação de dados. A maior parte dos trabalhos mostra haver aparente melhora na fecundidade após a cirurgia.

A relação entre CB e melhora nos parâmetros de avaliação de reserva ovariana foi pouco estudada até hoje na literatura médica. Um estudo que relacionou a cirurgia com os níveis séricos de hormônio antimülleriano de 16 mulheres antes da cirurgia e três meses depois mostrou queda significativa na dosagem do hormônio após a cirurgia em mulheres com menos de 35 anos. Essa queda não foi observada em mulheres com mais de 35 anos, menopausadas ou não, porém o número de participantes do estudo pode ter sido muito baixo para demonstrar se há alteração. Seria possível esperar que os níveis de hormônio antimülleriano aumentassem depois da CB, mas a diminuição pode estar relacionada com má absorção de nutrientes que sejam precursores do hormônio ou que afetem na expressão de seu gene. É possível, também, tratar-se apenas de um efeito transitório em decorrência do trauma cirúrgico. Atualmente parece haver um impacto

negativo da CB nos testes de avaliação de reserva ovariana, porém estudos que acompanhem pacientes por períodos mais prolongados serão úteis na avaliação real do papel da CB na manutenção da reserva ovariana em obesas.

De acordo com o American College of Obstetrics and Gynecology, toda paciente submetida à CB deve esperar de 12 a 18 meses de pós-operatório para engravidar, principalmente por causa da rápida redução de peso dessa fase e da diminuição da ingestão nutricional, que pode ocasionar restrição de crescimento fetal. Existem relatos de caso de malformação de tubo neural de filhos de mulheres submetidas à CB, provavelmente em decorrência da má absorção de ácido fólico.

O mecanismo exato pelo qual a perda de peso melhora a fertilidade ainda é discutível. Seja por melhora no perfil hormonal, por diminuir as taxas de abortamento ou por qualquer outro motivo, há hoje dados suficientes para concluir que perder peso tem papel fundamental no processo de gravidez.

Em casos para os quais está indicada, a CB é o tratamento mais efetivo para obesidade e melhora a saúde geral do obeso de maneira rápida e segura. Além disso, estudos demonstram que a perda de peso melhora também a saúde reprodutiva; portanto, cabe ao médico explicar à paciente obesa o risco dessa doença relacionado com reprodução, o que pode ser muitas vezes um estímulo a mais para quem procura ajuda e tem como objetivo perder peso.

Abordagem nutricional

A alimentação é um dos principais fatores na manutenção do estado nutricional adequado e de sucesso na fertilidade. Os programas de redução de peso mais bem-sucedidos integram orientações quanto à seleção de alimentos saudáveis, prática de exercícios físicos e a modificação do estilo de vida do casal.

Para tanto, é fundamental que o desejo em alcançar tais objetivos seja manifestado pelo paciente, a fim de iniciar uma efetiva reeducação alimentar. A partir disso, realiza-se a avaliação nutricional, na qual, por meio de anamnese completa, conhecemos os horários, hábitos, “manias”, tabus, crenças e mitos do paciente. Além da avaliação dietética, que revela qualitativamente e quantitativamente os alimentos ingeridos, é importante a avaliação bioquímica, para verificar eventual falta ou excesso de algum nutriente. Escutar de forma interessada, viva, é a base para o efetivo

aconselhamento nutricional.

Uma vez identificado o perfil nutricional do casal, inicia-se a avaliação dietética e dos padrões da alimentação, bem como uma abordagem dietética individualizada apropriada.

É sabido que a obesidade está associada a chances mais baixas de nascimento vivo após a FIV e ICSI, e a resposta prejudicada à estimulação ovariana. A perda de peso frequentemente restaura o ciclo normal regulatório e as concentrações de hormônio sexual em mulheres obesas, um indicativo de que a obesidade, e não a disfunção endócrina, seria a primeira causa de problemas reprodutivos.

A perda de peso também pode restaurar as alterações hormonais associadas à SOP, com aumento das concentrações plasmáticas de SHBG e diminuição dos níveis séricos de insulina e androgênios. Perdas de 5 a 10% do peso podem ser suficientes para restabelecer a função ovariana e melhorar a resposta à indução da ovulação. Assim, a modificação do estilo de vida, com dieta e exercícios físicos, deve ser considerada a primeira opção terapêutica para mulheres com SOP e obesidade, com o intuito não apenas de restabelecer a ovulação e favorecer a gravidez, mas também de prevenir complicações a longo prazo associadas à SOP, como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DCV.

Algumas alternativas dietéticas ao regime convencional de baixa gordura e elevado carboidrato, como as dietas parcialmente modificadas ou as de elevada proteína e carboidrato mais baixo, compatíveis com a alimentação saudável, podem auxiliar na manutenção da dieta de restrição de energia.

É foco de pesquisa a busca por uma dieta associada ao estilo de vida. A dieta padrão, chamada de “dieta da fertilidade”, era caracterizada por baixo consumo de gordura trans e alto consumo de gordura monoinsaturada, baixa ingestão de proteína animal e alto consumo de proteína vegetal, rica em fibras, carboidratos com baixo índice glicêmico (IG), laticínios com alto teor de gordura, alimentos fontes de ferro não heme e uso frequente de multivitaminas. A composição da dieta tinha um grande impacto na fertilidade quando comparada ao IMC ou vigorosa atividade física sozinha. Descobriu-se que uma combinação de cinco fatores de estilo de vida, incluindo dieta, IMC entre 20 e 24,9 kg/m² e atividade física vigorosa, diminuía para 69% o risco de infertilidade por distúrbios ovulatórios. Em resumo, o resultado do estudo sugere que a

“dieta da fertilidade” pode ter efeitos favoráveis sobre a fertilidade de mulheres saudáveis e que a combinação dessa dieta com o controle do peso corporal e o aumento da atividade física pode ajudar a prevenir a maioria dos casos de infertilidade devido a problemas com ovulação.

► Nutrição na infertilidade masculina

Aproximadamente 25% da infertilidade entre casais podem ser atribuídos à má qualidade do sêmen. Em alguns estudos com animais e seres humanos, a ingestão dietética de antioxidantes, como vitaminas C e E, betacaroteno, e micronutrientes, como o folato e zinco, tem demonstrado ser de fato importante para a qualidade do sêmen e a função reprodutiva.

A combinação de ácido fólico e zinco mostrou resultados satisfatórios para a contagem de esperma. Já a ingestão de vitamina C foi associada positivamente a contagem, concentração e motilidade progressiva dos espermatozoides (TPMS). A ingestão de vitamina E melhorou a motilidade progressiva e a TPMS e o betacaroteno aumentou a concentração e a motilidade progressiva.

Foram selecionados 99 homens de casais considerados inférteis, dos quais 72% estavam com sobrepeso ou obesidade, e divididos em quatro grupos que se diferenciavam no consumo de alimentos à base de soja e isoflavona. Foi avaliado se a associação entre a ingestão de alimentos à base de soja ou isoflavonas e concentração de esperma variava de acordo com a idade ou IMC. Não houve evidência de alteração com a idade; houve, porém, uma sugestão de que a associação entre a ingestão de alimentos à base de soja e a concentração de esperma foi mais pronunciada entre os homens acima do peso e obesos do que entre os magros. Uma possibilidade é que o excesso de peso modifique a relação entre a ingestão de fitoestrogênio e a qualidade do sêmen.

► Nutrição na infertilidade ovulatória

Diversas evidências sugerem que fatores dietéticos afetam a SI e podem ter um papel importante na etiologia de algumas formas de infertilidade. Fatores que aumentam a RI, como ganho de peso e diminuição da atividade física, têm sido associados ao aumento

do risco de infertilidade devido às disfunções ovulatórias.

O consumo de gorduras saturadas trans, por exemplo, aumenta em 73% o risco de infertilidade ovulatória, enquanto gordura poli-insaturada diminuiria o risco (Tabela 47.1).

Ingestão excessiva de leite e laticínios, mesmo os de baixo teor de gordura, pode aumentar o risco de infertilidade ovulatória, enquanto a ingestão de leite e laticínios com alto teor de gordura pode diminuí-lo.

Tabela 47.1 Fontes de diferentes tipos de gorduras.

Gordura saturada	Gordura monoinsaturada	Gordura poli-insaturada (ômega 3)	Gordura hidrogenada
Manteiga	Óleo de oliva	Óleo de milho	Margarina
Gema de ovo	Óleo de canola	Óleo de girassol	Frituras
Carne	Óleo de amendoim	Semente de girassol	Tablete de gordura vegetal hidrogenada
Leite integral	Abacate	Grãos de soja	
Óleo de coco	Amêndoas	Semente de gergelim	
Óleo de palma	Macadâmia		
Maionese	Azeitonas		
Óleo de gergelim	Pasta de amendoim		
Nozes	Amendoim		
Bacon			
Queijo cremoso			
Creme de leite			
Toucinho			

Fonte: Groll J e Groll L, 2006.

Suplementos de ferro proporcionam menor risco de infertilidade ovulatória, assim com o uso de multivitamínicos diminui em aproximadamente um terço o risco de infertilidade ovulatória, dependendo da dose e da frequência utilizada. Por último,

ingestões maiores de carboidrato, de alimentos com maior carga glicêmica e IG estão associadas a aumento no risco de infertilidade decorrente de ausência de ovulação (Tabela 47.2).

► Vitamina A (antioxidante)

A deficiência de vitamina A desenvolve a degeneração e queda do número de espermatozoides. A melhor maneira para ingeri-la é consumir alimentos com o seu precursor, o betacaroteno.

Alimentos-fonte: cenoura, mamão, abóbora, batata-doce, aspargos, ervilhas, brócolis, espinafre, couve-flor e óleo de figado de bacalhau.

► Vitaminas do complexo B

Conhecido por ter as “vitaminas do estresse”, porque elas participam da formação do sistema nervoso saudável e do balanço hormonal, sua deficiência pode levar ao excesso de estrogênio, dificultando a fertilidade.

Alimentos-fonte: grãos integrais e muito pouco em alimentos processados.

Tabela 47.2 Índice glicêmico (IG) dos alimentos.

Alto IG (> 70)	Moderado IG (de 56 a 69)	Baixo IG (< 55)
Glicose – dextrose (de 100 a 137)	Açúcar de mesa (sacarose) (65)	Cenoura – 80 g (23)
Pão francês (95)	Sorvete <i>diet</i> (61)	Uva – 120 g (36)
Batata assada – 150 g (121)	Batata cozida (56)	Pão de trigo integral – 30 g (51)
Arroz branco (de 70 a 90)	Arroz branco polido (56)	Arroz branco parboilizado (47)
<i>Corn flakes</i> – 30 g (110)	Müsli (66)	All Bran (42)
Bebidas isotônicas (91)	Cuscuz (65)	Arroz integral (55)
Mel – 25 g (de 78 a 83)	Farelo de trigo (69)	Banana-verde (30)
Melancia – 120 g (103)	Granola (61)	Cevada (de 25 a 36)

Purê de batata (de 98 a 100)	Inhame – 150 g (53)	Damascos secos (31)
Licor de laranja (94)	Refrigerante (68)	Ervilha (48)
Refrigerante Fanta® (97)	Suco de laranja sem açúcar – 250 ml (66)	Espaguete sem molho (de 41 a 52)
Biscoito amanteigado (91)	Uva-passa – 60 g (de 64 a 66)	Feijão-marrom – 150 g (54)
Biscoito de aveia (79)	Suco de abacaxi sem açúcar – 250 ml (66)	Frutose (de 23 a 32)
Bolachas de água e sal (102)	Leite de soja – 250 ml (63)	Grão-de-bico (33)
Farelo de aveia (78)	<i>Capuccino</i> – 250 ml (67)	Iogurte com frutas, baixo teor de gordura (33)
Farelo de milho (107)	Yakult® – leite fermentado (64)	Laranja-lima (43)
Farinha de aveia (87)	Laranja-pera (de 60 a 63)	Leite achocolatado (34)
<i>Kiwi</i> (75)	Batata-doce – 150 g (63)	Leite desnatado (de 32 a 46)
Mamão (83)	Bolo de banana com açúcar (67)	Iogurte de frutas com açúcar – 200 g (47)
Manga (80)	Chocolate ao leite – 50 g (61)	Leite integral (de 27 a 39)
Fubá (97)	Chocolate branco – 50 g (63)	Lentilha (de 29 a 36)
Batata frita (77)	Pudim de chocolate com leite – 100 g (67)	Maçã – 120 g (de 52 a 54)
Chocolate (70)	Musse de chocolate branco – 80 g (57)	Farelo de aveia cru – 10 g (50)
Nhoque – 180 g (97)	Salgadinho de milho – 50 g (60)	Pera – 120 g (47 a 53)
Pão de hambúrguer – 30 g (87)	Suco de uva sem açúcar – 250 ml (69)	<i>Fettuccini com ovos</i> – 180 g (46)
<i>Croissant</i> (96)	Pêssego em calda (67)	Suco de maçã diet (41)
Pastel (84)	Feijões enlatados (69)	Farelo de arroz (27)
Pizza de queijo – 100 g (86)	Ravióli de carne (56)	Ameixa (de 34 a 55)
Bolo de milho – 100 g (102)	<i>Capellini</i> (64)	Cereja (32)

Leite condensado – 250 g (87)	Macarrão (64)	Pêssego – 120 g (40)
Pizza de queijo parmesão e tomates – 100 g (114)	Lactose (65)	Amendoim (21)
Pão com semente de trigo – 30 g (74)		Vagem (54)
Pão com semente de aveia – 30 g (93)		Sopa de tomate (54)
Pão preto de centeio – 30 g (109)		Beterraba – 80 g (23)
Pão de leite – 60 g (90)		Mandioca – 100 g (46)
Espiga de milho – 150 g (97)		Abóbora – 80 g (10)
Pipoca – 20 g (103)		Bolo de chocolate – 111 g (54)
Espaguete à bolonhesa – 360 g (74)		Chocolate sem açúcar – 35 g (20)
Abacaxi – 120 g (94)		Soja – 150 g (25)
Banana – 120 g (de 73 a 77)		Feijão-preto – 150 g (43)
Refrigerante à base de cola – 250 mL (76)		Leite de soja <i>light</i> (43)
Bolo de batata (77)		Aveia em flocos (43)
Bolo de banana sem açúcar (79)		Pão de mel (43)
<i>Muffins</i> (88)		Pão de cevada (55)
Pudim de leite condensado (93)		Kelloggs® com farelo de trigo (55)
Bolo comum (98)		Centeio (48)
<i>Donuts</i> (108)		Iogurte <i>light</i> com adoçante (20)
<i>Waffles</i> (109)		Leite + 30 g de farelo de trigo (38)
Suco de laranja com açúcar (de 74 a 94)		Feijão de soja enlatado (20)

Pão de centeio (78)	Suco de maçã (58)
Pão de farinha de centeio (92)	Pão sírio (82)
Pão de semolina (92)	Sopa de lentilha (44)
Pão de farinha de cevada (95)	
Pão de lanche (105)	
Pão de trigo sem glúten (129)	
Pão baguete francês (136)	
Mingau de aveia (87)	
Nutri-granola (94)	
Arroz Krispies® (117)	
Tapioca fervida com leite (115)	
Sorvete <i>light</i> (71)	
Sorvete (87)	
Coquetel de frutas (79)	
Lentilha-verde enlatada (74)	
Feijões-de-fava (113)	
Batata assada em micro-ondas (117)	
Maltose (150)	

■ *Vitamina B₆*

Sua deficiência causa desequilíbrio hormonal, síndrome pré-menstrual, acne pré-menstrual e depressão. Pílula anticoncepcional também diminui a vitamina B₆ do corpo.

Alimentos-fonte: carnes de aves, peixes, rim, fígado, ovos, grãos de soja, aveia, produtos com trigo integral, amendoim e nozes.

► *Vitamina C (antioxidante)*

Melhora a mobilidade e quantidade de espermatozoides, parece ser responsável pela função ovariana e desenvolvimento do ovo e tem a propriedade de proteção para o corpo.

Alimentos-fonte: frutas cítricas, como laranja, limão, goiaba, *kiwi*, acerola, morango, tomate e folhosos, como brócolis, couve-flor, aspargos, couve-manteiga, pimentão e cereais enriquecidos.

► **Vitamina E (antioxidante)**

Melhora a qualidade dos espermatozoides e a função reprodutiva.

Alimentos-fonte: germe de trigo, grãos integrais e noz crua. É importante que o casal pare de consumir alimentos processados e comece uma dieta rica em alimentos crus, com sucos de frutas e vegetais. Beber em torno de 4 ℥ de água pura por dia. Consumir uma colher (das de chá) de óleo de germe de trigo, 3 vezes por dia.

► **Bioflavonoides**

Preparam o útero para implantação do ovo e, por tonificarem e aumentarem a resistência das paredes dos vasos capilares, fortalecem a mulher contra o aborto.

Alimentos-fonte: encontrados na parte clara de frutos com casca, brócolis, batata, repolho e pimentão-verde.

► **Zinco**

Existe alto teor de zinco nos testículos e na próstata; é um ingrediente do plasma seminal.

A deficiência de zinco pode levar a níveis mais baixos de testosterona e inibição da espermatozogênese. A suplementação de zinco acontece para melhorar os parâmetros de espermatozoides de homens inférteis. Existe melhora significativa na contagem de espermatozoides, motilidade progressiva, capacidade de fertilização e redução na incidência de anticorpos antiespermatozoide no grupo-tratamento.

Alimentos-fonte: ostras, carne bovina, figado de galinha, carne de peru escura, feijões, germe de trigo, amêndoas e leveduras.

► Selênio

A maior parte do selênio encontrado está no sêmen. Observou-se infertilidade em animais com deficiência de selênio, mineral tão importante quanto o zinco para a produção de esperma saudável.

Alimentos-fonte: grãos integrais e ovos.

► Ácido fólico

Folato é um nutriente essencial durante a gravidez. Casos de defeitos do tubo neural são reduzidos em 50 a 70% quando as mulheres consomem a quantidade suficiente de ácido fólico. O momento mais importante para evitar esses defeitos é durante as primeiras semanas após a concepção.

Alimentos-fonte: uma tigela de cereais enriquecidos pode ser suficiente para atender às necessidades diárias; outras boas fontes incluem lentilhas, espinafre, suco de laranja e couve-de-bruxelas.

► Fibra

A fibra retarda a absorção de açúcares no intestino, impedindo uma grande onda de insulina após a refeição. O recomendado é de 20 a 30 g por dia.

Alimentos-fonte: cereais integrais, aveia em flocos, farelo de trigo, frutas com casca, vegetais.

► Substâncias a serem eliminadas

■ Tabaco

A maioria da população reconhece que o cigarro causa doenças de pulmão e de coração, mas as pessoas não percebem que também tem efeitos sobre as funções específicas reprodutivas de mulheres e homens. Fumar prejudica o perfil do esperma: contagem, motilidade e morfologia. Um estudo realizado com 655 fumantes e 1.131 não fumantes concluiu que o tabagismo associou-se a diminuição significativa na densidade de espermatozoides (-15,3%), contagem total de espermatozoides (-17,5%), número

total de espermatozoides móveis ($-16,6\%$), concentração de citrato ($-22,4\%$). A porcentagem de formas normais foi significativamente reduzida em fumantes, e, ainda, a vitalidade do esperma e o volume ejaculado. O fumo passivo do parceiro masculino pode afetar a fertilidade potencial da mulher e vários componentes nocivos do cigarro podem atravessar a barreira sangue-testículo e diminuir as chances de gravidez. Também pode haver efeito prejudicial no desenvolvimento do feto por causa do DNA danificado, e tabagismo intenso pelo pai durante a gravidez pode aumentar o risco de aborto.

A fertilidade está diminuída em mulheres que fumam 16 ou mais cigarros por dia. Para testar o conhecimento público, pesquisadores de uma universidade americana examinaram 388 funcionárias de um hospital. Os investigadores descobriram que apenas 22% das mulheres perceberam que o tabagismo tem impacto negativo na fertilidade e no aborto.

Existe também uma ligação entre o fumo e a RI. Há mais de uma década investigadores do Reino Unido descobriram que fumantes crônicos apresentam RI significativamente maior do que os não fumantes.

Devido a isso, é importante recomendar para todos os casais inférteis que parem de fumar por todos os meios necessários e o mais rapidamente possível, pois isso aumentará a chance de se tornarem férteis, a capacidade para o exercício, a probabilidade de uma gravidez saudável e resultará em melhorias para a saúde como um todo.

■ *Cafeína*

Estudos demonstraram que mulheres que não ingerem cafeína ou ingerem em pouca quantidade têm maior probabilidade de engravidar.

Outros pesquisadores descobriram que a ingestão de cafeína por homens, mesmo que suas esposas não consumissem, resultou em abortos espontâneos e filhos prematuros. A cafeína parece agir diretamente na espermatogênese.

Além disso, cafeína prejudica a SI. Um estudo feito no Canadá em 2005 revelou que a ingestão de cafeína prejudicou a SI de indivíduos magros, obesos, diabéticos e similares.

Com base nas pesquisas anteriores, recomenda-se não mais de duas xícaras de café

por dia para a gestante, além de ser recomendável que mude imediatamente para o café descafeinado, pois, apesar de ser permitida pequena quantidade de cafeína, ele realmente melhora a SI.

É importante lembrar também que o café não é a única fonte de cafeína. Há outras principais fontes de cafeína, como chás, refrigerantes, chocolates, chocolate quente, bebidas energéticas e medicamentos.

A cafeína também pode interferir na absorção de ferro, por isso não é recomendável beber café ou chá com vitaminas ou suplementos. E, ao tentar retirar a cafeína do cardápio, é provável o aparecimento de alguns sintomas de abstinência leves (dores de cabeça, agitação) por uma ou duas semanas.

■ Álcool

O uso de bebidas alcoólicas pode interferir na concepção. Homens que bebem com regularidade têm porcentagem maior de espermatozoide de baixa qualidade. Uma pesquisa concluiu que alcoólicos crônicos podem tornar-se impotentes e estéreis.

O álcool também exerce efeito sobre a RI; alguns estudos concluíram que o consumo crônico de álcool dificulta a SI.

É importante que as mulheres que buscam engravidar se abstêm de bebidas alcoólicas, porque poderiam levar várias semanas para descobrir a gravidez. Desse modo, logo que começarem a tentar conceber, é importante tratar o corpo como se já estivessem grávidas.

■ Estresse

Numerosos estudos indicam que a depressão clínica é muito comum entre as mulheres que procuram ativamente engravidar, sem sucesso, durante dois anos.

Mulheres que têm problemas com a fertilidade, muitas vezes, apresentam humor deprimido, ansiedade, problemas de sono, estresse para comer, sentimentos de desesperança, sentimentos de desamparo constantes porque não têm sucesso com a gestação, sentem raiva quando veem outras mulheres gestantes ou com bebês e fazem comentários negativos ou autodepreciativos, apresentam isolamento ou a evasão de lugares onde possam encontrar gestantes e bebês, demonstram irritação e podem ter

dificuldade em se concentrar e se motivar em casa ou no trabalho.

Também é comum as mulheres chorarem depois de cada ciclo menstrual, o que configura um processo de luto com extensão de tempo bem variável. Períodos recorrentes de tristeza podem levar a dores crônicas ou dores não resolvidas, e as mulheres e os casais podem sentir que estão fora de controle.

Os homens não são necessariamente melhores do que as mulheres para lidar com problemas de infertilidade. Além da dor que possam sentir, muitas vezes têm medo de deixar suas parceiras deprimidas.

Bibliografia recomendada

- ACOG Committee Opinion 315. Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005; 106:671-5.
- Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1072-6.
- Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez *et al.* Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril.* 2003; 79:1136-40.
- Castillo-Martinez L, Lopez-Alvarenga JC, Villa AR, Gonzalez Barranco J. Menstrual cycle length disorders in 18 to 40 y old obese women. *Nutrition.* 2003; 19:317-20.
- Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Europ J Clin Nutr.* 2007; 1-9.
- Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X *et al.* Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulatory rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995; 10:2705-12.
- Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L, Loup V, Hamamah S, Hedon B. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Europ J Obstet Gyn Reprod Biol.* 2006; 127:88-93.
- Dietl J. Maternal obesity and complications during pregnancy. *J Perinat Med.* 2005; 33:100-5.
- Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, Sloter E, Block G, Wyrobek AJ. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Hum Reprod.* 2005; 20(4):1006-12.
- Facchini FS. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet.* 1992; 339(8802):1128-30.
- Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N *et al.* Impact of

overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod.* 2004; 19:2523-8.

Groll J, Groll L. Fertility foods – Optimize ovulation and conception through food choices. Fireside: New York, 2006, Cap. 2:33-5.

Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrel DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril.* 2008; 90:2222-5.

Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2003; 361:1894-901.

Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, Berga SL, Loucks T, Zeitlian *et al.* Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2468-73.

Kunzle R *et al.* Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril.* 2003; 2(72):287-91.

Lee S *et al.* Caffeine ingestion is associated with reductions in glucose uptake independent of obesity and type 2 diabetes before and after exercise training. *Diabetes Care.* 2005; 28(3):566-72.

Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugarman HJ, Livingston EH *et al.* Meta analyses: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005; 142:547-59.

Merhi ZO. Impact of bariatric surgery on female reproduction. *Fertil Steril.* 2009; 92:1501-8.

Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update.* 2004; 10(3):267-80.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine – American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2008; S60.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of insulin sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008; 90:s69-73.

Rochester D, Jain A, Polotsky AJ, Polotsky H, Gibbs K, Isaac *et al.* Partial recovery of luteal function after bariatric surgery in obese women. *Fertil Steril.* 2009; 92:1410-5.

Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod.* 2006; 21:80-9.

- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. *Fertil Steril*. 2008; 90 (Suppl 3):S21-S29.
- Venners SA *et al*. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2004; 159(10): 993-1001.
- Wallach EE. Impact of bariatric surgery on female reproduction. *Fertil Steril*. 2009; 92:1501-8.
- Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ*. 2000; 321:1320-1.

Transtornos Alimentares Relacionados com o Ciclo Sono-vigília

Alexandre Pinto de Azevedo, Rosa Hasan e Stella Tavares

Introdução

Os transtornos caracterizados por comportamentos alimentares noturnos inadequados (CANI) incluem síndromes cuja característica principal é a alteração do comportamento alimentar exclusivamente noturno, antes e/ou após o início do período principal de sono. São síndromes que apresentam uma sintomatologia mista de transtornos de comportamento alimentar (TA) e do sono. São elas a síndrome do comer noturno e o transtorno alimentar relacionado com o sono.

A primeira descrição clínica de um CANI em adultos ocorreu na década de 1950 em uma população de pacientes refratários ao tratamento para a obesidade. Stunkard *et al.* descreveram uma síndrome caracterizada por hiperfagia noturna (aumento do apetite e do consumo alimentar), insônia e anorexia pela manhã, que foi então denominada síndrome alimentar noturna (SAN). O sintoma “insônia” foi descrito como dificuldade para adormecer, antecipando e predispondo ao consumo alimentar, antes de iniciado o sono ou durante despertares noturnos. A hiperfagia descrita por Stunkard foi caracterizada como ingestão de pequenos lanches sem características de descontrole, diferentemente dos episódios de compulsão alimentar comuns do transtorno compulsivo alimentar periódico (TCAP). A anorexia (perda do apetite) ao amanhecer seria consequência direta da ingestão noturna de alimentos. Um CANI com características diferentes das relatadas inicialmente por Stunkard *et al.* em 1955 foi incluído na primeira versão da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono com o nome

de síndrome do comer/beber noturno. Era classificado como dissonia/transtorno extrínseco do sono e caracterizado pelo seu início na infância e adolescência com critérios diagnósticos clínicos bem estabelecidos (Tabela 48.1). Clinicamente, observava-se o consumo alimentar noturno após vários despertares ao longo da noite associado à impossibilidade em reiniciar o sono se o indivíduo não comesse ou ingerisse líquidos. Essa síndrome já não é mais listada desde a segunda classificação internacional de 2005.

Com a introdução da polissonografia na prática clínica, verificou-se que alguns pacientes que apresentavam CANI não preenchiam critérios para suspeita de SAN, pois seus comportamentos não eram aparentemente lembrados na manhã seguinte. Então, nas duas últimas décadas, apesar da escassez de informações da literatura, foi possível identificar dois padrões distintos de comportamento alimentar noturno inadequado: a síndrome alimentar noturna e o transtorno alimentar relacionado com o sono (TARS). Revisaremos ambos os comportamentos separadamente.

Síndrome alimentar noturna

A síndrome alimentar noturna (SAN) ou síndrome do comer noturno representa um novo transtorno alimentar, citado na quinta versão do *Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais* (DSM5) da Associação Psiquiátrica Americana como um *Other Specified Feeding or Eating Disorder*. Sua descrição atual é clinicamente diferente da originalmente realizada por Stunkard *et al.* e, apesar dos avanços em pesquisa, permanece ainda pouco conhecida. Contudo, com o crescimento alarmante da obesidade e a possível associação à SAN em alguns casos, torna-se evidente a necessidade de mais investigações sobre ela. A primeira descrição da SAN revelava uma população de obesos que apresentava redução do apetite pela manhã, hiperfagia noturna e insônia inicial ou dificuldade de reiniciar o sono após despertares noturnos para pequenos lanches. Também observou-se que os sintomas pioravam em situações de estresse. Segundo o autor, a presença da síndrome era preditiva de prognóstico desfavorável no tratamento da obesidade com dificuldade de perda de peso durante o tratamento. Na descrição original, estabeleceu-se o critério de que mais de 25% da ingestão calórica diária ocorresse após a última refeição noturna e que a insônia inicial estivesse presente em mais de 50% das noites, além da anorexia matinal.

Tabela 48.1 Critérios diagnósticos para síndrome do comer/beber noturno (ASDS, 1990).

Queixa de dificuldade de manter o sono
Despertares frequentes e recorrentes para comer ou beber
Início do sono normal após ingestão da comida ou bebida desejada
Aumento no número ou na duração dos despertares revelado por meio do monitoramento polissonográfico
Nenhuma evidência de transtornos clínicos ou psiquiátricos que justifique a queixa
Ausência de qualquer outro扰urbo do sono responsável pela dificuldade em manter o sono

Em 1996, Stunkard *et al.* revisaram estes critérios, tornando-os mais restritivos, exigindo que mais de 50% da ingestão calórica diária ocorresse após as 19 h, associada a dificuldades para adormecer ou manter-se dormindo e à anorexia matinal. Novos critérios foram adicionados nos anos seguintes, resultantes de um estudo controlado que analisou diários de sono e alimentares, incluindo despertares noturnos totais ou parciais (pelo menos um despertar), quase sempre acompanhados de ingestão de lanches; os sintomas devem aparecer por pelo menos 3 meses e não ocorrer na presença de bulimia nervosa (BN) ou TCAP diagnosticados. Insônia inicial, assin como ansiedade ou humor deprimido, não foi referida nesta revisão, embora estivesse frequentemente associada.

Apesar da tentativa de estabelecer critérios mais rígidos, vários estudos utilizam variantes desses parâmetros, como por exemplo, hiperfagia noturna com variações no período em que ocorrem (antes ou após iniciado o sono), na quantidade calórica ingerida neste período e sobre a característica dos episódios alimentares ocorridos após iniciado o período de sono. Tal variação afeta diretamente a qualidade metodológica dos estudos de avaliação epidemiológica dessa síndrome, pois dados como prevalência estariam sub ou sobrevalorizados dependendo dos critérios diagnósticos utilizados. Um grupo de pesquisadores da Universidade da Pensilvânia propôs a criação de um questionário para triagem de indivíduos com sintomas sugestivos da SAN, o Night Eating Syndrome Questionnaire. Trata-se um questionário autoaplicável, disponível na página da universidade, contendo 16 questões sobre os hábitos alimentares noturnos e hábitos de sono, com base em possíveis critérios diagnósticos para a SAN.

O'Reardon *et al.* compararam os padrões de alimentação e do ciclo sono-vigília de 46 indivíduos obesos e/ou com sobrepeso portadores da SAN com 43 controles similares. Foram avaliados por meio dos registros alimentares, pela actigrafia e por

diários de sono. Os resultados mostraram que o tempo de latência para início e término do sono, além do tempo total de sono, não foram diferentes entre os grupos. Realizando uma organização estatística dos resultados, os efeitos dos despertares na continuidade do sono do grupo com a SAN (tendência à fragmentação), o padrão básico da arquitetura de sono foi semelhante nos 2 grupos. Isso significa que ambos os grupos foram para a cama e despertaram pela manhã aproximadamente nas mesmas horas e, portanto, apresentaram o mesmo tempo total de sono. Da mesma forma, o total de calorias ingeridas nas 24 h não diferiu significativamente entre os grupos, mas houve diferenças no período e na distribuição horária da ingestão calórica. No grupo portador de SAN a ingestão calórica foi baixa nas primeiras 8 h do dia (6 h às 14 h), sem diferenças entre 14 h e 22 h, e elevada nas últimas 8 h (22 h às 8 h) quando comparada ao grupo-controle. É possível observar que o ritmo de sono parece estar preservado na SAN, embora o período de ingestão alimentar pareça estar atrasado. A síndrome pode ser um importante exemplo de dissociação dos ritmos biológicos de sono e alimentar.

A SAN é primariamente caracterizada por episódios de hiperfagia entre o horário do jantar (ou última grande refeição do dia) e início do sono acompanhada de pelo menos 1 episódio de ingestão alimentar durante despertares do sono, sempre com lembrança total ou parcial para o evento. Além disso, não há ingestão de alimentos inadequados, combinações bizarras e/ou peculiares e não há associação a qualquer transtorno primário do sono. Estima-se que sua prevalência seja de 1,5% da população geral, podendo atingir taxas mais elevadas em população de obesos. Em estudo realizado para avaliar a prevalência da SAN em amostra de adultos com queixa de insônia em um centro específico para tratamento de transtornos do sono, Manni *et al.* mostraram a presença da SAN em 5,8% dos casos avaliados. As mulheres são mais acometidas na proporção de 2:1, e a idade média do reconhecimento dos sintomas é de 40 anos. Uma prevalência de até 27% pode ser encontrada em obesos grau III. Embora os portadores da SAN apresentem alguns comportamentos similares aos portadores de TCAP, há um período do dia específico para que os episódios de hiperfagia ocorram (exclusivamente noturnos), além da presença de anorexia matinal e fragmentação do sono. Além disso, o consumo alimentar ocorrido durante a noite não apresenta características de impulsividade ou perda de controle, ou mesmo consumo de grande quantidade de alimentos. Necessariamente, o hábito alimentar diurno é considerado dentro dos padrões normais. A polissonografia (PSG) revela um número variado de

despertares noturnos completos (entre 2 e 8), rapidamente seguidos de ingestão alimentar e rápido retorno ao sono. O consumo calórico de uma noite pode chegar a 2.000 kcal, e a duração de cada episódio é em média de 3,5 min. Ainda não há critérios totalmente estabelecidos para o diagnóstico da SAN, e os atualmente utilizados são sugeridos por diversos autores.

Pouco se sabe sobre a etiologia da SAN. A relação entre sono e apetite sugere que uma atenção especial deve ser dada ao hipotálamo, não apenas devido aos efeitos na alimentação, mediados por receptores no núcleo paraventricular ou outros núcleos hipotalâmicos, mas especialmente devido às propriedades sincronizadoras intrínsecas do núcleo supraquiasmático do hipotálamo anterior, também denominado sistema temporizador central. Um papel de importância tem sido dado à dopamina nesses comportamentos alimentares, particularmente devido aos efeitos desse neurotransmissor sobre a liberação da atividade do *nucleus accumbens* (NAC). Os neurônios dopaminérgicos do NAC são ativados por estímulos motivacionais (ingestão alimentar) que reforçam comportamentos de busca de recompensa. Isto é viável para a hipótese de que mesmo pequenas quantidades de comida podem aumentar a liberação de dopamina no NAC, facilitando atingir os efeitos de gratificação e recompensa e desenvolver em alguns indivíduos uma excessiva motivação direcionada ao consumo alimentar. Estudos de avaliação neuroendócrina em pacientes com sintomas sugestivos da SAN demonstraram alterações no ritmo circadiano de liberação de melatonina, leptina e cortisol em pacientes com comportamento alimentar noturno, mas não no grupo-controle. Os níveis séricos noturnos de melatonina estavam abaixo do normal, assim como os níveis de leptina, facilitando o aumento do apetite durante a noite (baixo nível sérico de leptina) e o aumento dos despertares noturnos (baixo nível sérico de melatonina). Da mesma forma, o modulador orexigênico ghrelina encontra-se em níveis plasmáticos elevados em pacientes portadores da SAN, sugerindo uma via facilitadora da ingestão alimentar. Os níveis de cortisol estão também mais elevados em pacientes com a SAN, sugerindo reação neuroendócrina ao estresse dos indivíduos.

Clinicamente, a SAN deve ser diferenciada de outros comportamentos alimentares noturnos inespecíficos como:

- Ingestão alimentar como forma de combater a insônia
- Hábito de alimentar-se antes de dormir

- Alimentação noturna como forma de aliviar epigastralgia em pacientes portadores de úlcera gastroduodenal
- Pacientes diabéticos que apresentam hipoglicemia durante o sono e despertam para ingerir caloria
- Síndrome de Kleine-Levin.

Além disso, pode ser diferenciada da bulimia nervosa (BN) e do TCAP por não apresentar comportamentos compensatórios associados, pela organização temporal circadiana da ingestão alimentar e por apresentarem episódios de pequena ingestão alimentar, como repetidos lanches, em comparação com episódios de compulsão alimentar dos demais transtornos. Não é possível encontrar nenhum achado característico da arquitetura do sono que pudesse distinguir pacientes portadores de SAN de pacientes com outro comportamento alimentar noturno, como aqueles com TA diurno associado. Contudo, indivíduos com SAN apresentam baixos valores de “latência para comer” após um despertar noturno e de baixa latência para reiniciar o sono após o episódio alimentar. Pela possível evidência de ocorrer preferencialmente durante o período de sono não REM (NREM), a SAN com início na idade adulta poderia ser considerada um TARS NREM na ausência de anormalidades alimentares diurnas. Observando TA diurnos, estudos não revelam alterações específicas do sono em pacientes com BN, contudo parece haver uma tendência a maior densidade do movimento rápido dos olhos no primeiro período REM do sono.

O DSM5 não propõe critérios diagnósticos, mas descreve a síndrome como “episódios recorrentes de comer noturno, manifestado por consumo alimentar após despertares do sono ou pelo consumo excessivo alimentar no jantar, com consciência e lembrança do mesmo. O consumo alimentar noturno não é melhor explicado por influências externas como mudanças do ciclo sono-vigília do indivíduo ou por normas sociais locais. O padrão alimentar desorganizado não é melhor explicado por TCAP ou outro transtorno mental, incluindo abuso de substâncias, e não é atribuído por outro transtorno médico ou por efeito de alguma medicação.”

A definição mais completa da SAN seria uma síndrome comportamental alimentar caracterizada por ingestão alimentar total diária ocorrendo após o jantar (ou última grande refeição) superior a 50%, acompanhada de anorexia matinal, presença de insônia (inicial e fragmentação do sono). Há lembrança total para os eventos de

ingestão alimentar noturna na manhã seguinte, uma vez que os despertares não cursam com amnésia total ou parcial.

Não existem muitos estudos duplos-cegos randomizados sobre o tratamento da SAN, portanto, o tratamento ainda é empírico. Um estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo realizado por O'Reardon *et al.* avaliou o uso de sertralina em doses flexíveis entre 50 e 200 mg/dia na SAN. A taxa de resposta no grupo submetido ao tratamento foi de 71% comparada a 18% do grupo-controle durante as 8 semanas de avaliação. Estudo também randomizado, duplo-cego, realizado com escitalopram em dose de 20 mg/dia não se mostrou superior ao placebo em 12 semanas de avaliação. Topiramato parece ser um agente promissor no tratamento da SAN, embora não haja atualmente evidência científica de qualidade que suporte essa sugestão. Há relatos de casos com uso de dextrofenfluramina (20 mg/noite), paroxetina (20 a 40 mg/noite), fluvoxamina (25 mg/dia) e fotorterapia.

Transtorno alimentar relacionado com o sono

O segundo padrão de comportamento alimentar noturno inadequado é o TARS. Incluído como categoria diagnóstica na segunda versão da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono no capítulo de parassonias, apresenta como característica principal a amnésia total ou parcial para os episódios alimentares noturnos e já possui critérios diagnósticos definidos (Tabela 48.2). Caracteriza-se por episódios de comer e/ou beber sempre involuntários durante despertares do sono, que tipicamente ocorrem durante despertares parciais com consequente ausência de lembrança para o evento. Alguns pacientes podem não ser facilmente trazidos à consciência, apresentando amnésia total ou parcial durante os episódios, tal como no sonambulismo, e podem não ter qualquer lembrança da ingestão alimentar. Os episódios de comer noturno podem ser caracterizados pelo consumo de alimentos simples ou elaborados (p. ex., cozinhar) ou por consumo de formas ou combinações peculiares de alimentos ou mesmo de substâncias não comestíveis ou tóxicas (p. ex., pizza congelada, comida de animais, soluções de limpeza doméstica, carne crua, grãos de café, entre outros). Além disso, associa-se a queixas de má qualidade de sono (pelos despertares), anorexia e distensão abdominal matinais e consequências para a saúde, como ganho de peso, descompensação de diabetes, crises de gota ou intoxicação alimentar. Vários episódios

de despertares noturnos seguidos de ingestão alimentar na mesma noite são referidos pela maioria de seus portadores. Os episódios de ingestão alimentar ocorrem de maneira involuntária ou sem controle depois de um intervalo dormindo. Tipicamente, ocorrem durante um despertar parcial com consequente lembrança apenas parcial, ou algumas vezes sem nenhuma lembrança do evento. Algumas vezes, estes episódios de comer durante a noite são experimentados como a lembrança de um sonho.

A real prevalência de TARS ainda não foi adequadamente avaliada. Estudos utilizando questionários autoaplicáveis podem revelar ocorrências sobrevalorizadas, como de 16,7% em populações de pacientes internados para tratamento de TA, de cerca de 8,7% em um grupo de tratamento ambulatorial de TA e de 4,6% em um grupo de universitários não selecionados. Indivíduos do sexo feminino compõem 66 a 88% dos pacientes nas séries relatadas, e a idade média do início dos sintomas varia entre 22 e 29 anos. Em vários casos, a duração média dos sintomas até a apresentação clínica varia de 4 a 15 anos, sugerindo que o TARS sempre é um transtorno crônico.

Schenck analisou uma série de 38 pacientes portadores de TARS que procuraram espontaneamente tratamento para transtornos do sono durante um período de 7 anos. Nesses pacientes, foram realizadas avaliações psiquiátricas e neurológicas, inclusive a PSG. Os resultados revelaram uma prevalência de 67% do sexo feminino com idade média de 39 anos entre seus portadores. Clinicamente, a síndrome foi por este estudo caracterizada pela ausência de sensação de fome durante os episódios de ingestão alimentar noturna (sendo esta rápida e ocorrendo imediatamente após o despertar noturno), ausência de consumo alcoólico durante esses episódios e por tendência a ingerir alimentos hipercalóricos e que não fazem parte da dieta habitual diurna dos indivíduos. Os achados da PSG revelaram várias comorbidades com outros transtornos primários do sono, sendo mais frequentes o transtorno do despertar do tipo sonambulismo, a síndrome das pernas inquietas, o transtorno dos movimentos periódicos dos membros e a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS).

Tabela 48.2 Critérios diagnósticos do transtorno alimentar relacionado com o sono (2013).*

- A. Episódios recorrentes de comer disfuncional após um despertar no principal período de sono
- B. Presença de pelo menos um dos seguintes, associado aos episódios recorrentes de comer

involuntário:

- i. Consumo de formas ou combinações de alimentos peculiares ou substâncias não comestíveis ou tóxicas
- ii. Ferimentos relacionados com o sono ou comportamentos perigosos ocorridos durante a busca de alimentos ou enquanto cozinha alimentos
- iii. Consequências adversas à saúde resultantes da recorrência da alimentação noturna

C. Há perda parcial ou completa da consciência durante o episódio de consumo alimentar, com consequente comprometimento da lembrança

D. Esse distúrbio não é melhor explicado por outro distúrbio do sono, transtorno mental, distúrbio clínico, medicamentos ou uso de substâncias

*Critérios A-D precisam estar presentes.

A compreensão fisiopatológica do TARS permanece desconhecida. Mais da metade dos seus portadores apresentam história de outra parassonnia que precede o início dos episódios de comer noturno, sugerindo que parassonias sejam fatores de risco para TARS. Contudo, parece estar mais frequentemente associado ao transtorno primário de sono ou a outra condição clínica. É classificado como a quarta variante dos transtornos do despertar de acordo com a Classificação Internacional dos Transtornos do Sono (ICSD3). São parassonias que ocorrem a partir de despertares do sono não REM (NREM), que tradicionalmente são agrupadas em:

- Despertar confusional
- Sonambulismo
- Terror noturno.

Sonambulismo é o transtorno do despertar mais frequentemente associado ao TARS, e embora este se inicie como parte do comportamento noturno do sonambulismo, o comportamento de ingestão alimentar logo se torna o mais prevalente ou mesmo exclusivo de um comportamento automático noturno, diferenciando-se, portanto, do sonambulismo. Isso pode indicar que o TARS pode ser um transtorno variante do sonambulismo e história de sonambulismo na infância parece ser um fator predisponente em muitos casos. Outros transtornos do sono frequentemente associados ao TARS incluem síndrome das pernas inquietas, transtorno do movimento periódicos dos membros, SAOS e transtornos intrínsecos e extrínsecos do ritmo circadiano. Cercas

de 50% da população dos pacientes com TARS apresenta história de outra parassonia que precede o início do comportamento alimentar noturno, o que indica que a presença de uma parassonia é fator de risco para TARS.

TARS parece também estar associado ao uso de alguns medicamentos; essa associação é bem descrita na literatura com o uso de zolpidem. Várias publicações relatam episódios de alimentação noturna com amnésia para o evento precipitado pelo uso desta medicação, baseando-se na relação temporal entre o início dos sintomas e sua introdução. Zolpidem, assim como outros agonistas dos receptores não benzodiazepínicos, atua seletivamente no receptor A do ácido gama-aminobutírico (GABA-A), mediando efeitos sedativos e amnésticos. Nestes casos, a retirada da medicação promove a remissão dos sintomas. Raramente os episódios persistem após a descontinuação do zolpidem na população de pacientes que não apresentavam TARS sem o medicamento. Além do zolpidem, outras substâncias também foram associadas à precipitação de episódios de TARS, tais como benzodiazepínicos, mirtazapina, risperidona, quetiapina, carbonato de lítio, entre outros. Por vezes, o início do quadro também pode estar associado à interrupção do tabagismo, etilismo ou de outras substâncias, estresse agudo; dietas restritivas e outras condições médicas como encefalopatias.

O início dos sintomas pode ser insidioso e esporádico ou pode ser súbito com rápido surgimento dos episódios noturnos. O curso é geralmente crônico. Lacerações, queimaduras e outras lesões em geral ocorrem durante o preparo noturno e a ingestão dos alimentos. Incêndios podem ocorrer em virtude do preparo de alimentos mais elaborados. Várias complicações clínicas estão associadas ao TARS, como sobre peso e obesidade, descompensação de diabetes, dislipidemia e risco de ingestão de alimentos potencialmente alergênicos.

Avaliações polissonográficas têm diagnosticado transtorno primário do sono em 80% dos casos de TARS. Os achados mais frequentes têm sido múltiplos despertares confusionais, com ou sem ingestão alimentar, ocorrendo durante o sono de ondas lentas. O nível de vigília varia do nível inconsciente a vários níveis de consciência parcial durante os despertares, apesar de o registro eletroencefalográfico (EEG) ser sugestivo de vigília, apontando uma dissociação entre o registro do EEG e o nível de consciência. Essa dissociação pode também ser encontrada no sonambulismo do adulto

sem este comportamento alimentar.

Duas classes de farmacoterápicos foram testadas com sucesso no tratamento do TARS, o anticonvulsivante topiramato e os agentes dopaminérgicos bromocriptina, levodopa e pramipexol. Doses entre 100 e 225 mg/dia de topiramato mostraram-se eficazes para redução dos episódios de comer noturno em pacientes com TARS de evolução crônica. Pramipexol, um agonista do receptor D3 dopaminérgico, foi testado em estudo duplo-cego controlado por placebo em doses de 0,18 mg a 0,36 mg. Resultados revelaram que doses baixas de pramipexol foram bem toleradas, melhorando algumas medidas de qualidade de sono e redução da atividade noturna encontrada no TARS.

Mecanismos do controle alimentar e ciclo sono-vigília

► Sistema hipocretinas/orexinas

Inicialmente denominadas orexinas por causa de seus efeitos sobre o apetite, o sistema hipocretinas localiza-se nas regiões posterolateral do hipotálamo. O sistema hipocretinas projeta-se difusamente para todo o neuroeixo e para medula espinal, exercendo um papel fundamental na regulação do ciclo sono-vigília, e é o principal sistema responsável pela estabilidade do estado de vigília. O sistema hipocretinas projeta-se também para núcleos intra-hipotalâmicos de importância para o controle calórico:

- Núcleo arqueado (secreção do neuropeptídio Y – NPY)
- Núcleo paraventricular (secreção de hormônio liberador de corticotrofina – CRH).

► Atuação sobre comportamento alimentar e balanço energético

O controle adequado do comportamento alimentar depende da integração dos sistemas límbico, neuroendócrino, autônomo, metabólico e do ritmo vigília e sono. Sono e comportamentos alimentares são mutuamente exclusivos e consolidados em períodos distintos ao longo das 24 h. Intuitivamente, sabe-se que a fome inibe o sono, assim como a plenitude ou a saciedade facilita a ocorrência de sono. Do ponto de vista evolutivo, para a sobrevivência do indivíduo e sucesso da espécie, o sistema de

homeostase energética de resposta rápida deve funcionar paralelamente com o sistema de alerta, isto é, o animal deve estar alerta de uma forma otimizada para a busca calórica de forma eficiente. O sistema hipocretina participa na manutenção da homeostase da necessidade de ingestão calórica (IC) por meio da promoção do aumento do estado de vigília.

O sistema hipocretina se projeta nos neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo que secretam o NPY. O NPY é o mais potente estimulante do apetite em animais de experimentação. Injeções intraventriculares de hipocretina em ratos exercem um efeito estimulante sobre a atividade locomotora, o apetite e a IC pela liberação de NPY. A atividade do sistema hipocretina é modulada por estímulos metabólicos representados pelos neuro-hormônios leptina e ghrelina e pela glicemia plasmática. A leptina inibe as células hipocretinas e a hipoleptinemia estimula o sistema hipocretina. Os neurônios hipocretinas são altamente sensíveis ao nível de glicemia plasmática (glicemia baixa determina estimulação do sistema hipocretina e glicemia alta promove atuação inibitória). A elevação da leptina e glicemia inibe o sistema hipocretinas e, consequentemente, impede a liberação de NPY, inibindo, assim, o apetite e a busca calórica imediata. O peptídio gástrico, a ghrelina e a hipoglicemia estimulam o sistema hipocretina. A privação calórica reduz a glicemia e a leptina, estimulando reflexamente a secreção de hipocretinas e, consequentemente, a atividade locomotora e os comportamentos alimentares a curto prazo. O sistema hipocretina é mais sensível a mudanças agudas da disponibilidade energética periférica (glicemia) do que ao nível de estoques endógenos de energia (massa adiposa).

Esses mecanismos homeostáticos citados se integram ao estado de vigília e à busca calórica. Em outras palavras, a privação calórica estimula o sistema hipocretinas, que promove um estado ideal de vigília até que as necessidades calóricas estejam adequadamente preenchidas, permitindo que o animal permaneça alerta de uma forma contínua durante o processo de busca e de alimentação.

Bibliografia recomendada

Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, Martino NS, Sarwer DB, Waddwn T/
Crosby RD, Engel SG, Stunkard AJ. The Night Eating Questionnaire (NEQ)
Psychometric properties of a measure of severity of the night eating syndrome. Eat

- Behav. 2008; 9:62-72.
- Allison KC, Tarves EP. Treatment of night eating syndrome. Psychiatr Clin North Am 2011 Dec; 34(4):785-96
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL, 2014.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
- Aston-Jones G, Smith RJ, Moorman DE, Richardson KA. Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction. Neuropharmacology. 2009; 56(Suppl 1):112-21.
- Birketvedt GS, Florhomen J, Sundsfjord J, Osterud B, Dinges D, Bilker W, Stunkard AJ. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the Night Eating Syndrome. JAMA 1999; 282: 657-63.
- Gluck ME, Venti CA, Salbe AD, Krakoff J. Night-time eating: commonly observed and related to weight gain in an inpatient food intake study. Am J Clin Nutr. 2008; 88(4):900-5.
- Howell MJ, Schenck CH. Treatment of nocturnal eating disorders. Curr Treat Option Neurol. 2009b; 11(5):333-9.
- Howell MJ, Schenck CH, Crow SJ. A review of night-time eating disorders. Sleep Med Rev. 2009a; 13(1):23-34.
- Manni R, Ratti MT, Tartara A. Nocturnal eating: prevalence and features in 120 insomniac referrals. Sleep. 1997; 20(9):734-8.
- Marshall HM, Allison KC, O'Reardon JP, Birketvedt G, Stunkard AJ. Night eating syndrome among nonobese persons. Int J Eat Disord. 2004; 35:217-22.
- Napolitano MA, Head S, Babyak MA, Blumenthal JA. Binge eating disorder and night eating syndrome: psychological and behavioral characteristics. Int J Eat Disord. 2001; 30:193-203.
- O'Reardon JP, Peshek A, Allison KC. Night eating syndrome – Diagnosis, epidemiology and management. CNS Drugs. 2005; 19(12):997-1008.
- O'Reardon JP, Stunkard AJ, Allison KC. A clinical trial of sertraline in the treatment of the night eating syndrome. Int J Eat Disord. 2004; 35:16-26.
- Rand CS, MacGregor AM, Stunkard AJ. The night eating syndrome in the general population and among postoperative obesity surgery patients. Int J Eat Disord. 1997; 22: 65-9.
- Rosenhagen MC, Uhr M, Schüssler P, Steiger A. Elevated plasma ghrelin levels in night-eating syndrome. Am J Psychiatry. 2005; 162(4):813.
- Schenck CH. A study of circadian eating and sleeping patterns in night eating syndrome

(NES) points the way to future studies on NES and sleep-related eating disorder
Sleep Med. 2006; 7(8):653-6.

Schenck CH, Connors DA, Castellanos M, Johnson B, Werner R, Wills *et al.*
Zolpidem-induced sleep related eating disorder (SRED) in 19 patients. Sleep. 2005
28:295.

Schenck C, Hurwitz T, Bundlie S, Mahowald M. Sleep-related eating disorder
polysomnographic correlates of a heterogeneous syndrome distinct from daytime
eating disorders. Sleep. 1991; 14:419-31.

Schenck CH, Hurwitz TD, O'Connor KA, Mahowald MW. Additional categories of
sleep-related eating disorders and the current status of treatment. Sleep. 1993;
16(5):457-66.

Schenck CH, Mahowald MW. Review of nocturnal sleep-related eating disorders. Int .
Eat Disord. 1994; 15:343-56.

Striegel-Moore RH, Franko DL, Thompson D, Affenito S, Kraemer HC. Night eating
prevalence and demographic correlates. Obesity. 2006b; 14(1):139-47.

Stunkard AJ, Allison KC. Two forms of disordered eating in obesity: binge eating and
night eating. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003; 27(1):1-12.

Stunkard A, Allison K, Lundgren J. Issues for DSM-V: night eating syndrome. Am .
Psychiatry. 2008; 165(4):424.

Stunkard AJ, Grace WJ, Wolff HG. The night-eating syndrome: a pattern of food intake
among certain obese patients. Am J Med. 1955; 19:78-96.

Vander Wal JS, Gang CH, Griffing GT *et al.* Escitalopram for treatment of night eating
syndrome: a 12-week, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol.
2012 Jun;32(3):341-5.

Vinai P, Cardetti S, Studt S *et al.* Clinical validity of the descriptor “presence of a
belief that one must eat in order to get to sleep” in diagnosing the Night Eating
Syndrome. Appetite. 2014 Apr;75:46-8.

Winkelmann JW. Clinical and polysomnographic features of sleep related eating
disorder. J Clin Psychiatry. 1998; 59:14-9.

Winkelmann JW. Sleep-related eating disorder and night eating syndrome: sleep
disorders, eating disorders, or both? Sleep. 2006; 29(7):876-7.

Winkelmann JW. Treatment of nocturnal eating syndrome and sleep-related eating
disorder with topiramate. Sleep Med. 2003; 4:243-6.

Winkelmann JW, Herzog D, Fava M. The prevalence of sleep-related eating disorders in
psychiatric and non-psychiatric populations. Psychological Med. 1999; 29:1461-6.

Transtornos Alimentares e Obesidade

José Carlos Appolinario e Silvia Freitas

Introdução

Os transtornos alimentares (TA) são síndromes que afetam de forma grave o comportamento alimentar e comprometem o indivíduo no plano psicológico e somático. De acordo com as atuais classificações de transtornos mentais, o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th edition* – TR (DSM-IV) e a 10^ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10), há 2 categorias diagnósticas principais: a anorexia nervosa (AN) e a bulimia nervosa (BN). Na AN, uma das características essenciais é a recusa em manter um peso corporal mínimo aceitável para a idade. Já o aspecto central da BN é a compulsão alimentar (ingestão de uma grande quantidade de comida em um curto intervalo de tempo) seguida por comportamentos inapropriados, como vômito autoinduzido. A alteração na percepção que os pacientes têm de sua forma e de seu peso corporal tem sido considerada a característica psicopatológica comum a todos os TA. Os TA que não preenchem critérios para AN ou BN, isto é, que apresentam manifestações parciais ou leves, são classificados como transtornos alimentares sem outras especificações (TASOE). Entre esses, podemos ressaltar os quadros de AN e BN atípicos, as formas parciais de TA e, por fim, o transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP).

A relação da obesidade com os TA é investigada há muito tempo. Clínicos e pesquisadores têm procurado entender a relação entre a obesidade e uma série de transtornos psiquiátricos; eles tentam avaliar se a obesidade é ou não um TA, ou seja, se existe algo de patológico no comportamento alimentar dos indivíduos obesos. Pesquisas mostraram que os indivíduos obesos de fato comem mais do que aqueles com

peso normal, mas a quantidade de comida que eles consomem é proporcional à maior massa corporal.

Entretanto, existem subgrupos de indivíduos obesos que apresentam padrões anormais de alimentação. Assim, vamos nos ater aqui aos 2 tipos de TA mais frequentemente descritos em pacientes com obesidade: o transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) (Tabela 49.1) e a síndrome do comer noturno (SCN) (Tabela 49.2).

Transtorno de compulsão alimentar periódica

Como descreveu pioneiramente Stunkard e agora definido no Anexo B do DSM-IV-TR pacientes com TCAP experimentam episódios de consumo descontrolado de grandes quantidades de comida não seguidos por qualquer comportamento compensatório não apropriado. A compulsão alimentar também é acompanhada por sentimentos de angústia subjetiva, incluindo vergonha, nojo e/ou culpa. Estimativas recentes de prevalência do TCAP na população indicam que 2 a 3% dos adultos em amostras comunitárias sofrem desse transtorno. Entre os pacientes obesos que procuram tratamento clínico para perda de peso, os índices de prevalência são, em geral, maiores, de 5 a 10%.

A descrição dessa síndrome surgiu pela necessidade de se discriminarem indivíduos obesos com compulsão daqueles sem compulsão alimentar e dos bulímicos. Spitzer *et al.* delinearam critérios diagnósticos para o TCAP e realizaram um estudo multicêntrico para avaliação dessa nova proposta diagnóstica. As discussões dos critérios sugeridos envolvem alguns tópicos semelhantes aos da BN.

Tabela 49.1 Transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP).

Critérios diagnósticos sugeridos pelo DSM-IV-TR

- A. Episódios recorrentes de compulsão alimentar periódica (excesso alimentar + perda de controle)
- B. Comportamentos associados à compulsão alimentar (pelo menos 3):
 1. Comer rapidamente
 2. Comer até sentir-se cheio
 3. Comer grandes quantidades de comida mesmo sem estar com fome
 4. Comer sozinho por embaraço pela quantidade de comida
 5. Sentir repulsa por si mesmo, depressão ou demasiada culpa após a compulsão.

- C. Acentuada angústia pela compulsão alimentar
- D. Frequência e duração da compulsão alimentar: média de 2 dias/semana por 6 meses
- E. Não se utiliza de métodos compensatórios inadequados (p. ex., purgação)

Tabela 49.2 Síndrome do comer noturno (SCN).

Critérios diagnósticos por Birketvedt et al.

- A. Anorexia matutina
- B. Ingestão $\geq 50\%$ do valor calórico diário após às 19 h
- C. Despertar para comer ao menos 1 vez/noite nos últimos 3 meses, com consciência do ato
- D. Consumo frequente de lanches de alto valor calórico nos despertares noturnos
- E. Ausência de critérios para bulimia nervosa ou transtorno da compulsão alimentar periódica

Na base do diagnóstico de TCAP estão os episódios recorrentes de compulsão alimentar que, como já referido, envolvem duas características principais: o excesso alimentar (para o tempo de duração da ingestão) e a perda de controle. Também se discute aqui a necessidade da presença do excesso alimentar, uma vez que alguns autores acreditam que não há associação entre a quantidade de alimentos ingeridos e a gravidade do TCAP. No Brasil, Siqueira et al. avaliaram a relação entre obesidade e compulsão alimentar em uma amostra não clínica de 2.858 indivíduos que participaram de um rastreamento de sobrepeso e obesidade em *shopping centers* de 5 cidades brasileiras. Os autores encontraram uma prevalência de 1,4% em homens e de 3,9% em mulheres de peso normal, enquanto entre os indivíduos com sobrepeso ou obesidade as prevalências foram de 6,5% nos homens e de 5,5% entre as mulheres.

Estudos iniciais sobre componentes comportamentais do TCAP indicaram que as pessoas cuja forma de alimentação é compulsiva ingeriam significativamente mais comida do que as pessoas obesas que não tinham o transtorno, tanto quando instruídas a comerem compulsivamente como quando para comerem normalmente. Além disso, pacientes com TCAP relatam um início mais precoce da obesidade e um percentual maior de sua vida gasto com dietas do que seus correspondentes obesos não portadores de TCAP. Em termos dos componentes psicológicos do transtorno, os pacientes com TCAP possuem autoestima mais baixa e se preocupam mais com o peso e a forma física do que outros indivíduos que também possuem sobrepeso sem sofrerem do transtorno.

Estudos sobre a comorbidade em TCAP mostraram que os indivíduos aparentan-

índices maiores de psicopatologia do que os indivíduos sem a compulsão, especialmente depressão e transtornos de personalidade. Além disso, parece que os níveis de psicopatologia exibidos pelos pacientes com esse transtorno estão associados ao número de episódios de compulsão alimentar que experimentam e não a seu grau de obesidade.

O TCAP parece ser uma condição complexa com vários possíveis fatores etiológicos e mecanismos de manutenção, tornando possíveis diversos tipos de intervenções terapêuticas, por exemplo, orientação nutricional, diferentes modelos de psicoterapia de grupo ou individual e prescrição de psicofármacos. Assim, o tratamento de obesos com TCAP deve envolver uma equipe multiprofissional que inclua nutricionistas, professores de atividade física, psicólogos, psiquiatras, endocrinologistas e clínicos gerais.

Idealmente, o tratamento do TCAP deve abordar 3 tipos de dificuldades:

- A compulsão alimentar (componente comportamental)
- Os demais sintomas psicopatológicos específicos e associados ao TCAP (componente subjetivo)
- O excesso de peso (componente somático).

Entretanto, as diferentes abordagens terapêuticas avaliadas em ensaios clínicos enfatizam uma ou mais das esferas citadas. A orientação nutricional focaliza a perda de peso (o componente somático). Por outro lado, a maior parte dos estudos envolvendo psicoterapia considera a redução da compulsão alimentar e dos sintomas psicopatológicos associados como as medidas de desfecho primário, sendo a perda de peso um desfecho secundário. Por último, as abordagens farmacológicas enfocaram tanto a perda de peso como a redução da compulsão alimentar.

Uma recente revisão sistemática avaliou 33 ensaios clínicos randomizados sobre tratamento farmacológico no TCAP. Desses, 14 estudos reunindo um total de 1.279 pacientes foram incluídos em metanálise sobre farmacoterapia isolada, e outros 8 estudos, com o total de 683 pacientes, foram incluídos em uma revisão sobre farmacoterapia combinada com intervenções psicológicas. Em resumo, as evidências sugerem que o tratamento farmacológico tem uma vantagem significativa sobre o placebo para atingir uma remissão dos episódios de compulsão alimentar (48,7%

versus 28,5%) e para perda de peso, principalmente com agentes como a sibutramina e o topiramato. A combinação de medicação e intervenções psicológicas com medicações como o orlistate e o topiramato aumenta a perda de peso alcançada com a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e os tratamentos comportamentais para perda de peso.

Síndrome do comer noturno

O conceito de síndrome do comer noturno (SCN) foi originalmente elaborado por Stunkard *et al.* como um transtorno com 3 componentes principais:

- Anorexia matutina
- Hiperfagia vespertina ou noturna (quando plenamente consciente)
- Insônia.

Stunkard descreveu a SCN como uma resposta especial a um estresse circadiano que ocorria primariamente em indivíduos obesos. Também constatou que a SCN tendia a ser desencadeada pelo estresse e que seus sintomas diminuíam quando o problema era aliviado. Estimativas atuais de prevalência para a SCN indicam que 1,5% da população americana sofre do transtorno, ainda que esse percentual cresça acentuadamente entre pessoas em tratamento nas clínicas para obesidade (10%) e entre pacientes de cirurgia para obesidade (27%). Aproximadamente 15% das pessoas que se identificam como portadoras de compulsão alimentar têm SCN, comparadas com 20% dos que sofrem de TCAP.

Antes da publicação de um estudo de Birketvedt *et al.*, pouco se sabia sobre a SCN, salvo relatos esporádicos de estudos de caso. Em seu estudo, Birketvedt *et al.* examinaram “comedores noturnos” e indivíduos-controle para determinar comportamentos específicos e características neuroendócrinas da SCN. Achados comportamentais indicaram que os comedores noturnos consumiam mais calorias diárias do que os controles. No entanto, comedores noturnos consumiram 56% de sua ingestão calórica diária entre as 22 h e as 6 h, ao passo que os controles consumiram somente 15% de sua ingestão nesse período. Comedores noturnos acordavam significativamente mais vezes durante a noite do que os controles e, apesar de a metade dos despertares noturnos documentados ter sido acompanhada por ingestão alimentar,

nenhum dos despertares dos controles envolveu alimentação. Além disso, relataram um humor médio mais baixo do que os controles em um período de 24 h e experimentaram um declínio contínuo no humor começando no período final da tarde (os controles não relataram o declínio). Em termos das características neuroendócrinas da SCN, os pesquisadores constataram que os comedores noturnos possuíam níveis mais altos de cortisol plasmático do que os controles durante o decorrer do dia e níveis mais baixos de melatonina a partir da metade da tarde até a metade da noite. Somente os indivíduos-controle experimentaram aumento nos níveis noturnos de leptina. Todos esses achados neuroendócrinos possuem implicações para a compreensão sobre os possíveis fatores biológicos contribuintes para a SCN. O fato de que os pacientes com SCN apresentar níveis plasmáticos de cortisol mais altos é consistente com a noção de que a síndrome seja um tipo de transtorno de estresse. Pensa-se, da mesma forma, que os baixos níveis de melatonina em comedores noturnos possam contribuir para manter a insônia e o humor deprimido. Finalmente, já que a leptina atua como supressora do apetite, os níveis diminuídos de leptina entre os pacientes com SCN podem contribuir para a menor inibição contra impulsos de fome noturna que interrompem o sono.

Os trabalhos mais recentes sobre a SCN concentraram-se no refinamento das características diagnósticas precisas do transtorno e na identificação das características associadas. Um estudo tentou determinar as diferenças entre SCN e TCAP por meio da análise dos pacientes que sofriam de TCAP ou SCN, de ambos e de nenhum desses TA inscritos em uma instituição para perda de peso. A característica distintiva entre os indivíduos somente com SCN e aqueles somente com TCAP (sem incluir as diferenças óbvias nas manifestações comportamentais dos dois transtornos) foi o nível de desinibição, ou seja, a tendência a perder o controle da alimentação em situações instigantes, exibida em cada um deles. Os pacientes com TCAP tinham níveis significativamente mais altos de desinibição. Além disso, constatou-se que 44% dos pacientes com SCN preencheram os critérios para TCAP e que os pacientes com ambos os diagnósticos exibiram níveis mais altos de desinibição e ansiedade de estado e traço do que seus equivalentes com diagnósticos únicos. Os autores concluíram que pacientes com SCN podem representar uma importante subcategoria de obesos, distinta dos que têm TCAP. Outro trabalho recente sobre as características da SCN demonstrou que o transtorno está associado a obesidade, depressão, baixa autoestima e diminuição da fome diurna em pacientes ambulatoriais obesos. Além disso, os que têm SCN

conquistam menos êxito nos programas de redução de peso do que seus equivalentes obesos sem SCN. Embora os achados recentes sobre características e critérios diagnósticos da SCN sejam promissores, muito trabalho tem de ser feito para atingir uma compreensão completa sobre a etiologia e as demais características associadas ao transtorno.

No Brasil, vale a pena ressaltar, Harb *et al.* recentemente traduziram e validaram um questionário de SCN. Esse instrumento demonstrou consistência interna satisfatória com um coeficiente geral alfa de Cronbach igual a 0,78. A versão do questionário em português mostrou ser de fácil compreensão, obtendo-se justa validação semântica e de consistência. Isso sugere que o instrumento pode ser adequado para rastreamento da SCN.

O tratamento da SCN ainda está em fase inicial de avaliação. Entretanto, como qualquer outro TA, o tratamento bem-sucedido da SCN requer tipicamente uma combinação de intervenções que possam levar em conta as variáveis relacionadas com a síndrome. Assim, psicoeducação associada a aconselhamento nutricional parece ser uma boa abordagem acompanhada de intervenções farmacológicas. Quanto a estas, a sertralina se mostrou eficaz em um estudo randomizado com placebo.

Considerações finais

Apesar de a obesidade não ser considerada um TA propriamente dito nas classificações atuais de doenças, há determinadas formas de alterações do comportamento alimentar que parecem estar mais frequentemente associadas a alterações do peso corporal. Assim, o TCAP e a SCN são exemplos dessas anormalidades que podem se associar à obesidade. O diagnóstico e o acompanhamento são componentes fundamentais na avaliação e no tratamento abrangentes da obesidade nesses casos.

Bibliografia recomendada

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. – TR. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2003.
Aronoff N, Geleibter A, Hashim SA, Zammit G. The relationship between daytime and nighttime intake in an obese nighteater. *Obes Res.* 1994; 2:145-51.

- Birketvedt G, Florholmen J, Sundsfjord J, Osterud B, Dinges D, Bilker W et al. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night eating syndrome. *JAMA* 1999; 282:657-63.
- Black AE, Prentice AM, Goldberg GR, Jebb SA, Bingham SA, Livingstone M et al. Measurements of total energy expenditure provide insights into the validity of dietary measurements of energy intake. *J Am Diet Assoc.* 1993; 93:572-9.
- Black DW, Goldstein RB, Mason EE. Prevalence of mental disorder in 88 morbidly obese bariatric clinic patients. *Am J Psychiatry.* 1992; 149:227-34.
- Devlin MJ. Binge eating disorder and obesity. A combined treatment approach. *Psychiatr Clin North Am.* 2001; 24:325-35.
- Gluck ME, Geliebter A, Satov T. Night eating syndrome is associated with depression low self-esteem, reduced daytime hunger, and less weight loss in obese outpatients. *Obes Res.* 2001; 9:264-7.
- Goldfein JA, Walsh BT, LaChaussee JL, Kissileff HR, Devlin MJ. Eating behavior in binge eating disorder. *Int J Eat Dis.* 1993; 14:427-31.
- Goldsmith SJ, Anger-Friedfeld K, Beren S, Boeck M, Aronne L. Psychiatric illness in patients presenting for obesity treatment. *Int J Eat Dis.* 1992; 12:63-71.
- Goodrick GK, Pendleton VR, Kimball KT, Carlos PW, Reeves RS, Foreyt JP. Binge eating severity, self-concept, dieting self-efficacy and social support during treatment of binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 1999; 26:295-300.
- Grilo CM. Binge eating disorder. In: Fairburn CG, Brownell KD, editores. *Eating disorders and obesity.* 2nd ed. New York: Guilford Press, 2002. p. 178-82.
- Harb AB, Caumo W, Hidalgo MP. Translation and adaptation of the Brazilian version of the night eating questionnaire. *Cad Saude Publica.* 2008; 24(6):1368-76.
- Hay P, Fairburn C. The validity of the DSM-IV scheme for classifying bulimic eating disorders. *Int J Eat Disord.* 1998; 23:7-15.
- Kuehnle RH, Wadden TA. Binge eating disorder, weight cycling, and psychopathology. *Int J Eat Dis.* 1994; 15:321-9.
- Loeb KL, Wilson GT, Gilbert JS, Labouvie E. Guided and unguided self-help for binge eating. *Behav Res Ther.* 2000; 38:259-72.
- Maddi SR, Khoshaba DM, Persico M, Bleeker F, VanAarsdall G. Psychosocial correlates of psychopathology in a national sample of the morbidly obese. *Obes Surg.* 1997; 7:397-404.
- Masheb RM, Grilo CM. Binge eating disorder: a need for additional diagnostic criteria. *Compr Psychiatry.* 2000; 41:159-62.
- Mitchell JE, Mussell MP. Comorbidity and binge eating disorder. *Addict Behav.* 1995; 20:725-32.

- Napolitano MA, Head S, Babyak MA, Blumenthal JA. Binge eating disorder and night eating syndrome: psychological and behavioral characteristics. *Int J Eat Disord.* 2001; 30:193-203.
- Peterson CB, Crow SJ, Nugent S, Mitchell JE, Engblom S, Mussell MP. Predictors of treatment outcome for binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2000; 28:131-8.
- Reas DL, Grilo CM. Review and meta-analysis of pharmacotherapy for binge-eating disorder. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16(9):2024-38.
- Sansone RA, Wiederman MW, Sansone LA. The prevalence of borderline personality disorder among individuals with obesity: a critical review of the literature. *Eat Behav.* 2000; 1:93-104.
- Santonastaso P, Ferrara S, Favaro A. Differences between binge eating disorder and nonpurging bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 1999; 25:215-8.
- Siqueira KS, Appolinario JC, Sichieri R. Overweight, obesity, and binge eating in a non-clinical sample of five Brazilian cities. *Obes Res.* 2004; 12(12):1921-4.
- Spitzer RL, Yanovski S, Wadden T, Wing R, Marcus MD, Stunkard Aet al. Binge eating disorder: its further validation in a multisite study. *Int J Eat Dis.* 1993; 13:137-53.
- Stice E. Clinical implications of psychosocial research on bulimia nervosa and binge-eating disorder. *J Clin Psychol.* 1999; 55:675-83.
- Striegel-Moore RH, Cachelin FM, Dohm FA, Pike KM, Wilfley DE, Fairburn CG. Comparison of binge eating disorder and bulimia nervosa in a community sample. *Int J Eat Disord.* 2001; 29:157-65.
- Stunkard A. Two eating disorders: binge eating disorder and the night eating syndrome. *Appetite.* 2000; 34:333-4.
- Stunkard AJ. Night eating syndrome. In: Fairburn CG, Brownell KD, eds. *Eating disorders and obesity.* 2nd ed. New York: Guilford Press, 2002. p. 183-7.
- Stunkard AJ, Grace WJ, Wolff HG. The night-eating syndrome. *Am J Med.* 1955; 19:78-86.
- Telch CF, Stice E. Psychiatric comorbidity in women with binge eating disorder: prevalence rates from a non-treatment-seeking sample. *J Consult Clin Psychol.* 1998; 66:768-76.
- Wilfley DE, Friedman MA, Dounchis JZ, Stein RI, Welch RR, Ball SA. Comorbidity and psychopathology in binge eating disorder: relation to eating disorder severity at baseline and following treatment. *J Consult Clin Psychol.* 2000; 68:641-9.
- Wilfley DE, Schwartz MB, Spurrell EB, Fairburn CG. Using the eating disorder examination to identify the specific psychopathology of binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2000; 27:259-69.

Wilson GT, Nonas CA, Rosenblum GD. Assessment of bingeeating in obese patients. Int J Eat Dis. 1993; 13:25-33.

Yanovski SZ, Leet M, Yanovski JA, Flood M, Gold PW, Kissileff HRet al. Food selection and intake of obese women with binge eating disorder. Am J Clin Nutr. 1992; 56:975-80.

Yanovski SZ, Nelson JE, Dubbert BK, Spitzer RL. Association of binge eating disorder and psychiatric comorbidity in obese subjects. Am J Psychiatry. 1993; 150:1472-9.

Zwaan M, Mitchell JE, Seim H, Specker SM, Pyle RL, Raymond Nt al. Eating related and general psychopathology in obese females with binge eating disorder. Int J Eat Dis. 1994; 15:43-52.

Depressão e Obesidade

Ana Augusta Maria Pereira e Alvaro Avezum

A difícil arte de comer, beber e viver

Esse título é emprestado de um filme chinês, dirigido por Ang Lee (1994), no qual o personagem, um *chef* de cozinha, mostra o desenvolvimento da escolha dos ingredientes, o preparo artístico dos pratos, ocultando suas emoções em verdadeiras obras de arte gastronômicas. Aos domingos, com a mesma paixão e arte, prepara as refeições para suas três filhas e, nesses momentos, em que estão todos reunidos à mesa, provando das delícias oferecidas, têm o melhor de si revelado e seus conflitos expressos. Esta é a ideia que desejamos resgatar: o ato nutritivo como ato de amor e arte, de superação, a serviço da celebração da vida. Por que a simplicidade desse ato desvia-se para um número expressivo de pessoas?

A obesidade não é considerada uma patologia psiquiátrica *per se*, embora possa estar associada a transtornos do comer compulsivo, diagnosticado conforme critérios do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) em 30% dos casos e a outros transtornos psiquiátricos, como a depressão e ansiedade, em 60% dos casos. Tampouco é enquadrada como transtorno alimentar, categoria na qual estão incluídas a anorexia e a bulimia.

Na clínica psicológica, encontramos diferentes modos de apresentação da obesidade, para além do referencial médico que se baseia no índice de massa corporal (IMC) ou na ocorrência de comorbidades associadas ou agravadas pelo excesso de peso, podendo incidir em qualquer estrutura de personalidade. A literatura, no entanto, tem se dedicado a explorar o tema quando a insatisfação com o corpo e a busca pelo emagrecimento ocupa lugar de destaque na vida dos indivíduos. A cada novo tratamento empreendido, repete-se a queixa em relação aos sacrifícios aos quais os pacientes se

submetem, sem resultados duradouros, vítimas da genética, enquanto, passivamente, delegam a cura ao profissional de saúde.

A obesidade passa a constituir-se uma entidade da clínica médica, a partir de 1765 com Morgagni e com o desenvolvimento da anatomia patológica, tornando-se epidêmica a partir dos anos 1980; um corpo magro tornou-se emblemático do ideal de saúde. Reeditam-se neste tema, no rastro do conhecimento científico atual, antigos modelos de controle social e repressão dos corpos, ancorados pela busca da saúde. A medicina oferece mais do que dados neutros para uma ideologia vigente, legitimando a construção social de modelos de inclusão e exclusão. Sem querer questionar a validade científica de que a obesidade é um dos principais fatores de risco para a doença arterial coronariana, entre outras, constatamos que ela, também, legitima o discurso social cujos complexos morais migraram da sexualidade para a dieta, da cama para a mesa, com a complacência da cultura do narcisismo de nossa época. Sendo assim, o obeso é a figura que encarna a morte, a imoralidade e o fracasso do ideal contemporâneo. Tomá-lo somente a partir de sua história singular e possíveis falhas psicológicas é permanecer em uma prisão conceitual.

A *Vênus de Willendorf* de 25.000 a.C. atesta a existência da obesidade desde as sociedades pré-históricas, que vai sendo marcada por significações diversas, entretanto, ela sempre esteve articulada com a conduta moral, já presente nos banquetes da antiga Grécia, passando pelo pecado da gula nas sociedades cristãs medievais, até representar riqueza e poder no século XIX, época em que a crescente produtividade no campo vai diminuindo a escassez de alimentos no mundo e alterando, paulatinamente, o contorno dos corpos.

A história da alimentação se confunde com a do homem e está entrelaçada com as relações de poder de cada época. Assim, na monarquia, o poder do rei definia a vida ou a morte de cada sujeito, em seguida, no contexto industrial, o poder disciplinar visava produzir e adequar os corpos à produção. De acordo com Foucault, a partir do século XIX, instaura-se *obiopoder* que, além de manter a disciplina para força produtiva, estabelece uma política com base em análises populacionais, estatísticas e parâmetros para o controle dos processos sociais. Neste aspecto é o saber médico que organizará o que é aceitável, e nesta perspectiva o corpo se concretiza como *locus* de dominação e a obesidade muda de *status*, deixando de ser apenas característica

pessoal.

Ainda dentro desta lógica, a estratégia de poder deixa deliberadamente que as pessoas engordem, na medida em que não há uma política de regulação e taxação de produtos de alto valor energético, como ocorre com o álcool e o tabaco, mas, paradoxalmente, preconiza o emagrecimento. Segundo Jérôme Dargent, a ordem é “fazer emagrecer e deixar engordar”; o poder se fortalece em ambas as fontes.

Portanto, patologias que antes estavam associadas a autoridade e dominação, ilustradas pela moral burguesa, cujos complexos foram bem delineados pela psicanálise freudiana, cederam lugar à angústia ilimitada da autocontemplação; o corpo é o palco do espetáculo, lugar privilegiado de expressão do êxtase e do sofrimento. Antes, perguntava-se: “O que me é permitido fazer?” Hoje: “O que eu sou capaz de fazer?” Podemos traçar um paralelo entre a depressão e a obesidade. A depressão, que até a década de 1940 desempenhava um papel secundário no cenário científico, passou a caracterizar uma síndrome prevalente e principal causa de querela entre a psiquiatria e as principais vertentes da psicologia. Ehrenberg diz que hoje, sob a máxima imposição da individualização, em que o indivíduo vale-se tão somente de suas capacidades e aptidões, induzido por uma lógica em que se pode ser cada vez melhor e que, no limite, tudo pode ser alcançado, a depressão torna-se emblemática de um cenário sociopolítico e cultural no qual domina o sentimento de insuficiência, permanente déficit de alcançar o bem-estar e eliminar todos os riscos.

O que vem primeiro? | Depressão ou obesidade

Pergunta-se: haveria uma associação entre depressão e obesidade? O que vem primeiro? A obesidade aumentaria o risco de depressão ou ocorreria o inverso? A relação entre as duas é recíproca ou, de fato, não há evidências desta associação? As pesquisas apontam evidências consistentes na relação entre as duas entidades e apontam alguns fatores causais para esta mútua inter-relação.

Estudos de desenho prospectivo/longitudinal, acompanhando crianças e adolescentes, apontam evidências positivas para a relação entre depressão em jovens e posterior obesidade na idade adulta. Richardson *et al.* particularizam, ainda, a necessidade de avaliar estes fenômenos, considerando-se diferentes etapas da adolescência, aos 11, 13, 15 anos (1^a fase), e 18 e 21 anos (2^a fase), pelos padrões

distintos na apresentação dos sintomas depressivos. Enquanto para as crianças a depressão manifesta-se, principalmente, por meio de agitação e ansiedade, os jovens vivenciam um alentecimento psicomotor; o que repercute sobre o nível de atividade física, importante mediador na relação entre obesidade e depressão. Portanto, é importante salientar que a atividade física é algo que decresce com a idade, com diferenças significativas para o sexo feminino. Na casuística deste trabalho, encontrou-se que a associação esteve significativamente presente entre garotas depressivas na fase tardia da adolescência, indicando ser um grupo de risco para intervenções de caráter preventivo.

A depressão materna é uma variável importante na relação depressão/obesidade em crianças e adolescentes. A ocorrência de depressão em crianças e adolescentes com mães depressivas é constatada, bem como a influência de outros aspectos decorrentes do comportamento materno, como escolha da dieta e nível de atividade física. O modelo materno já incorporado pela criança na infância tende a se manter pelo menos enquanto estes jovens vivem na casa dos pais. Abuso físico e sexual em crianças associa-se, também, à obesidade e à depressão na fase adulta.

Sjöberg *et al.* trazem à luz da discussão a experiência de humilhação entre jovens obesos e o risco de depressão (*odds ratio*: 11,3). Definem a vivência de humilhação como ser degradado e ridicularizado por terceiros; salientando-se que, em parte, o comportamento é eliciado pelo jovem obeso, como modo de manutenção das interações sociais. Este fato associado à separação e ao *status* profissional/econômico dos pais estão correlacionados à depressão em crianças e adolescentes obesos. É importante destacar que dadas as vicissitudes até agora descritas, eles são vítimas frequentes de *bullying*, reforçando o círculo vicioso obesidade-depressão.

Nota-se um espectro diverso de fatores que associam obesidade e depressão, independente da idade: depressão associada à insatisfação com autoimagem, obesidade grave vinculada a estigmatização, discriminação e distúrbios psicológicos, fracassos no tratamento para perda de peso relacionados com o incremento de culpa, desesperança e baixa autoestima. Mas haveria uma relação causal entre elas?

Dixon *et al.* tentaram responder à pergunta avaliando os índices de depressão antes e depois da cirurgia de banda gástrica laparoscópica ajustável (*bioenterics lap-band system of gastric-restrictive weight-loss surgery*). De fato, os pesquisadores

observaram que a perda de peso esteve associada a uma queda significativa nos escores do *Beck Depression Inventory Manual* (BDI) no primeiro ano, principalmente em mulheres jovens, com perda de peso significativa e melhor apreciação da aparência.

A relação entre depressão e obesidade é particularmente evidenciada em mulheres, independente da idade, e, como o diagnóstico para depressão é mais frequente nas mulheres, o uso de antidepressivos é mais comum. Todavia, a influência da medicação sobre o ganho de peso entre elas é ainda controversa.

Entre as mulheres, a associação depressão e obesidade adquire importância quando estes fatores são considerados como de risco para a doença arterial coronariana. Em nosso meio, Perez verificou que mulheres com infarto ou angina instável apresentavam depressão maior mais frequentemente e em níveis mais graves do que homens com o mesmo quadro clínico. A autora acrescenta que, mais reativa ao estresse conjugal e sobrecarregada com uma problemática familiar complexa, a mulher torna-se mais vulnerável ao adoecimento.

O problema torna-se ainda mais complexo quando se considera o papel do estresse e suas relações com outros fatores de risco para a doença arterial coronariana (DAC), incluindo-se a síndrome metabólica (SM).

Historicamente, na década de 1950, os cardiologistas já se deparavam com o fato de que os fatores biomédicos de risco para a DAC explicavam menos de 50% dos casos. Foi próximo a 1959 que Meyer Friedman e Ray Rosenman descreveram um padrão comportamental nomeado *Tipo A*, que consistia em um conjunto de atitudes comportamentais que influenciavam o desenvolvimento da DAC.

Desde então, várias pesquisas prospectivas e retrospectivas, de desenho epidemiológico, biocomportamental e biomédico são empreendidas com o objetivo de avaliar a independência do valor preditivo do padrão *Tipo A* no surgimento da DAC, apesar das dificuldades metodológicas de se demonstrar o peso da associação entre comportamento e doença orgânica. Todavia, a necessidade de compreender e intervir sobre a doença possibilitou o surgimento de um campo de investigação multidisciplinar para onde convergem modelos biomédicos e psicológicos de ciência.

Após 3 décadas de pesquisa, o consenso atual aponta que entre os fatores psicossociais englobados no perfil *Tipo A*, apenas a hostilidade e a raiva teriam o caráter potencialmente desencadeador de respostas psicofisiológicas de estresse,

predominantemente no sistema cardiovascular.

Os autores preferem falar sobre um composto de emoções e afetos de modulação negativa, não só de raiva e de hostilidade, mas no qual estariam incluídos também a depressão com seu corolário sintomático de medo, vergonha e culpa.

O mito do “gordo feliz” ainda encontra respaldo em alguns estudos que demonstram baixos níveis de ansiedade e depressão em homens e mulheres obesos, particularmente entre operários, mulheres de classe média e moradores rurais.

Recentemente, o estudo INTERHEART avaliou fatores de risco associados infarto agudo do miocárdio (IAM), em 52 países (incluindo o Brasil), em aproximadamente 30 mil indivíduos. Nove fatores de risco mostraram associação independente com IAM, como exposto na Tabela 50.1.

Os fatores considerados psicossociais foram estresse emocional e depressão, havendo aumento de 2,7 vezes no risco de IAM devido à presença destes fatores. C impacto clínico do estresse e depressão, mensurado por meio do risco atribuível da população foi 33%, ou seja, a prevenção eficiente destes fatores evitaria 33% dos casos de IAM no mundo.

Tabela 50.1 Estudo INTERHEART: risco de IAM associado a fatores de risco na população global.

Fator de risco	% Controles	% Casos	OR (IC 99%)	RAP (99% IC)
Apo B/Apo A-1 (5v1)	20,0	33,5	3,25 (2,81; 3,76)	49,2 (43,8, 54,5)
Tabagismo	26,8	45,2	2,87 (2,58; 3,19)	35,7 (32,5, 39,1)
Diabetes	7,5	18,5	2,37 (2,07; 2,71)	9,9 (8,5, 11,5)
Hipertensão	21,9	39,0	1,91 (1,74; 2,10)	17,9 (15,7, 20,4)
Obesidade abdominal (3v1)	33,3	46,3	1,62 (1,45; 1,80)	20,1 (15,3, 26,0)
Psicossocial	—	—	2,67 (2,21; 3,22)	32,5 (25,1, 40,8)
Frutas e legumes	42,4	35,8	0,70 (0,62; 0,79)	13,7 (9,9, 18,6)
Atividade física	19,3	14,3	0,86 (0,76; 0,97)	12,2 (5,5, 25,1)
Consumo de álcool	24,5	24,0	0,91 (0,82; 1,02)	6,7 (2,0, 20,2)

Todos combinados	–	–	29,2 (90,2; 185,0)	90,4 (88,1, 92,4)
Todos combinados (extremos)	–	–	333,7 (230,2; 483,9)	–

Fonte: Yusuf *et al.* Lancet. 2004; 364:937-52. OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança. RAP: risc atribuível da população; 5v1: comparação entre o quinto e o primeiro quintil; 3v1: comparação entre o terceiro e o primeiro tercil.

Portanto, com a correta identificação dos fatores incluídos na tabela, a prevenção apropriada e, em alguns cenários, o tratamento, seriam possíveis reduções substanciais no ônus da doença cardiovascular globalmente, possibilitando um impacto importante na expectativa e na qualidade de vida da população.

Bibliografia recomendada

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC. American Psychiatric Association Press 1994.

Beck AT, Steer RA. Beck depression inventory manual. New York: The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich, Inc. 1987.

Buss A & Durkee A. An inventory for assessing different kinds of hostility. Journal of Consulting Psychology. 1957; 21:343-9.

Crisp AH, McGuiness B. Jolly fat: Relation between obesity and psychoneurosis in general population. BMJ. 1976; 1:7-9.

Crisp AH, Queenan M, Sittampalay Y, Harris G. "Jolly fat" revisited. J Psychosom Res 1980; 24:233-41.

Dargent J. Le corps obèse. Paris: Champ Vallon, 2005.

Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Depression in association with severe obesity. Arch Intern Med. 2003; 163:2058-65.

Dovey SM, Reeder AL, Chalmers DJ. Continuity and change in sporting and leisure time physical activities during adolescence. Br J Sports Med. 1998; 32:53-7.

Ehrenberg A. La fatigue d'être soi: dépression et société. Paris: Odile Jacob, 1998.

Farmer ME, Locke BZ, Moscicki EK, Dannenberg AL, Larson DB, Radloff L. Physical activity and depressive symptoms: the NHANES I Epidemiologic Follow up Study. Am J Epidemiol. 1988; 128:1340-51.

Flandrin JL, Montanari M. História da alimentação. São Paulo: Estação Liberdade, 1998.

- Foucault M. Microfísica do poder. Rio de Janeiro: Graal, 1984.
- Foucault M. O nascimento da biopolítica. São Paulo: Martins Fontes, 2008.
- Friedman M, Rosenman R. Association of a specific overt behavior pattern with increases in blood cholesterol, blood clotting time, incidence of arcus senilis and clinical coronary artery disease. *Journal of the American Medical Association*. 1959; 169:1286-96.
- Harrington R, Fudge H, Rutter M, Pickles A, Hill J. Adult outcomes of childhood and adolescent depression. I: psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47:465-73.
- Haslan D. Obesity: a medical history. In: *Obesity Reviews*, v.8, p. 31-36, 2007.
- Jaffee SR, Moffitt TE, Caspi A, Fombonne E, Poulton R, Martin J. Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59:215-22.
- Kessler RC, Magee WJ. Childhood adversities and adult depression: basic patterns of association in a US national survey. *Psychol Med*. 1993; 23:679-90.
- Kimm SY, Glynn NW, Kriska AM et al. Decline in physical activity in black girls and white girls during adolescence. *N Engl J Med*. 2002; 347:709-15.
- McGee R, Williams S, Kashani JH, Silva PA. Prevalence of selfreported depressive symptoms and associated social factors in mothers in Dunedin. *Br J Psychiatry*. 1983; 143:473-9.
- Pereira AAM. Um sujeito coletivo no hospital: o alojamento conjunto na unidade pediátrica cardiológica. Cristiane Palotti de Almeida e Ana Lucia Alves Ribeiro (orgs.) São Paulo: Alínea, 2008; 11-21.
- Perez GH. Explorando as relações entre depressão e doença arterial coronária: estudo de pacientes com síndromes isquêmicas miocárdicas isquêmicas instáveis. *Rev Soc Cardiol. Estado de São Paulo*. 2002; 12 (Suppl) B:12.
- Richardson LP, Davis R, Poulton Ret al. A longitudinal evaluation of adolescent depression and adult obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157:739-45.
- Rushton JL, Whitmire JT. Pediatric stimulant and selective serotonin reuptake inhibitor prescription trends: 1992-1998. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155:560-5.
- Seixas CM. Comer, demandar e desejar: considerações psicanalíticas sobre o corpo e o objeto na obesidade. Brasil. 2009.118 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) Tese de Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
- Siegman A. From type A to hostility to anger: reflections on the history of coronary-prone behavior. In: Siegman Smith T (eds). *Anger, hostility, and the heart*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1994.
- Siegman A, Dembroski T, Ringel N. Components of hostility and the severity of coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*. 1987; 49:127-35.

- Sjöberg RL, Nilsson KW, Leppert J. Obesity, shame, and depression in school-age children: a population-based study. *Pediatrics*. 2005; 116:389-92.
- Spitzer R *et al.* Binge eating disorder: a multisite field trial of diagnostic criteria. *International Journal of Eating Disorders*. New York, 1992; 11(3):191-203.
- Spitzer R *et al.* Binge eating disorder: its further validation in a multisite study. *International Journal of Eating Disorders*. New York, 1993; 13(2):137-53.
- Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K *et al.* Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv*. 2002; 53:842-7.
- Williams R, Haney T, Lee K, Yi-Hong Y, Blumenthal J, Whalen R. Type A behavior, hostility and coronary atherosclerosis. *Psychosomatic Medicine*. 1980; 42:539-49.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F *et al.* INTERHEART Study Investigators. *Lancet*. 2004; 364:937-52.
- Zito JM, Safer DJ, DosReis S *et al.* Rising prevalence of antidepressants among US youths. *Pediatrics*. 2002; 109:721-7.

Função Psicossocial da Obesidade

Arnaldo Pinto Lopes Filho e Maria Lúcia Livramento

Introdução

A obesidade é um fenômeno que vem sendo observado e estudado no decorrer da história da humanidade e é retratada nas pinturas, nos banquetes dos reinos, nas artes etc. Podemos observar os padrões de beleza desde Vênus de Milo, nos quadros nus dos pintores do século 16, e também na doutrina cristã. No império greco-romano, os bons anfitriões recebiam seus convidados com fartura, a prática da gula era comum e, caso isso não ocorresse, era considerado uma ofensa aos anfitriões. Na Era Cristã, a gula passa a ser vista como um dos 7 pecados capitais e a Igreja Católica assume o papel de controlar e educar os instintos humanos. A gula está associada a situações primitivas do psiquismo, uma vez que a oralidade, na qual boca é fonte de prazer, caminha com o homem a vida inteira.

Atualmente notamos um crescimento mundial dos índices de obesidade, inclusive em países onde até poucas décadas prevalecia a desnutrição, como é o caso do Brasil. Apresenta caráter epidêmico e prevalência crescente, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. Sociólogos e nutrólogos explicam esse fenômeno por fatores nutricionais inadequados e o denominam “transição nutricional”, caracterizada por aumento excessivo do consumo de alimentos ricos em gordura e com alto valor calórico, associado ao sedentarismo consequente da diminuição de atividade física.

Obesidade é um fenômeno universal, não envolve apenas uma questão de saúde, mas também mudanças de comportamentos devido a fatores sociais, econômicos e psicológicos. Nas últimas décadas do século 20, observamos uma série de

modificações na estrutura das famílias. Com a consolidação da mulher no mercado de trabalho, vimos mudanças de hábitos alimentares acontecerem no dia a dia da sociedade sem nos apercebermos. O consumo crescente de alimentos industrializados em detrimento da comida caseira, a abundante oferta de alimentos calóricos (como hambúrgueres, esfihas, salgadinhos, pizzas e outros) no lugar de alimentos saudáveis, e estes, quando comparados com os alimentos do tipo *fast-food*, apresentam um custo superior. Também observamos um declínio nas práticas de atividades físicas. O ser humano contemporâneo conta com vários recursos que facilitam suas tarefas e, consequentemente, o deixam em uma posição confortável que favorece um gasto energético menor, levando a menor queima calórica e a maior acúmulo de gordura. Nesse contexto, vemos mudanças de hábitos que se iniciam na infância, como o ato de brincar. As crianças não brincam mais de pega-pega, amarelinha, bicicleta, jogar bola (por questões de segurança), e acabam ficando enclausuradas dentro de casa. Hoje o brincar é eletrônico, o brinquedo atraente é *videogame*, computador e todos os outros deste segmento. Os novos hábitos marcam importantes mudanças de comportamentos e determinam um novo estilo de vida determinado por fatores culturais, sociais e econômicos. Poderíamos pensar que o mundo atual favorece o aumento de peso e que o ambiente favorece a obesidade.

Nesse contexto, temos que analisar o papel psicossocial da obesidade na sociedade contemporânea. A questão psicossocial interfere no tratamento da obesidade e que, logicamente, exerce forte pressão psicossocial. É importante determinar as características psicossociais em cada grupo de pacientes. Ser ou estar obeso exerce um mecanismo sobre as condições afetivas da pessoa e, mais frequentemente, esse mecanismo provoca um efeito negativo que leva a uma baixa interação interpessoal. Além de todos os malefícios provocados pela obesidade sobre a saúde geral dos pacientes e sua relação com outras doenças físicas bem estabelecidas, é marcante o aumento do efeito psicossocial de se estar obeso na cultura ocidental.

A gravidade da obesidade também vai ser influência importante no estado psicossocial, como demonstraram Algul *et al.* em estudo que teve como resultados uma piora tanto do estado psicossocial como da qualidade de vida e do sono em pacientes com obesidade grau 2, quando comparados a um grupo controle e a pacientes com obesidade grau 1.

Discriminação e preconceito

Fatores de ordem social e econômica acrescidos de fatores individuais desempenham um importante papel na gênese e no desenvolvimento da obesidade. Atualmente a correlação de obesidade com fatores sociais e psicológicos ainda é controversa e necessita de estudos que apontem e comprovem sua correlação. Sabemos que o bem-estar psicológico está diretamente relacionado com uma boa condição de saúde. E que a compulsão por comer pode ser consequência de mudanças na dinâmica familiar, mudança de cidade, de escola, dificuldades financeiras, perda de emprego, podendo provocar sensações de insegurança, ansiedade, desprazer, tristeza e outros tantos fatores psicológicos ou sintomas psiquiátricos. Tudo isso vai fazer sentido e ganhar forma de acordo com fatores genéticos e pessoais de cada um, e, conforme a singularidade, vai provocar ganho de peso excessivo ou déficit de peso. Os obesos em nossa sociedade passam por um forte sofrimento social, pois são intensamente discriminados. É comum o obeso apresentar um forte componente de autodepreciação, com muito sofrimento e autoconceito prejudicado, assim como as pessoas considerarem obesos como pessoas preguiçosas e sem força de vontade, como se a obesidade fosse apenas uma escolha de hábitos e comportamentos e não uma doença multideterminada. Apesar do conhecimento e da preocupação com os riscos inerentes à condição obesa, muitos profissionais de saúde envolvidos no tratamento demonstram um alto grau de preconceito e tendem a “investir” menos no tratamento desses pacientes. Por vezes, os profissionais se dizem despreparados para lidar com a questão da obesidade ou alegam falta de aderência e motivação dos pacientes e resultados ruins como motivo de sua frustração e não investimento no tratamento. Há que se investir mais nesse aspecto, como fizeram Kushner *et al.*, que conduziram um estudo com estudantes de Medicina visando à diminuição do preconceito e melhoria das habilidades para lidar com os pacientes obesos. Obtiveram um resultado bastante satisfatório, com aumento da empatia e do grau de confiança dos estudantes.

A atitude dos profissionais de saúde envolvidos acarreta um comportamento de evitação dos pacientes obesos na busca pelos cuidados de saúde, em geral pela simples vergonha de se expor. Um exemplo é a necessidade de exames ginecológicos em obesas, que têm vergonha de se expor e hesitam em fazê-los. A atitude dessas pacientes é reforçada pelos próprios médicos, que se sentem envergonhados em examiná-las.

Esse ciclo acarreta um menor cuidado com a saúde dessas mulheres e a possível não detecção de doenças importantes. No campo da saúde mental ocorre fato semelhante: os profissionais de saúde mental que trabalham com pacientes obesos tendem a atribuir sintomas negativos a eles quando comparados às mesmas avaliações com pacientes com sobrepeso. Profissionais da área da saúde que trabalham com pacientes obesos precisam ter ainda mais cuidados no que diz respeito à ética devido à abrangência do quadro clínico multifatorial.

A entrevista motivacional é uma ferramenta que pode auxiliar os profissionais a facilitar a mudança de hábitos dos seus pacientes. Assim como também propicia o estabelecimento de uma melhor relação médico-paciente. Esta técnica tem como princípios básicos o acolhimento, por meio da reflexão empática, a não confrontação e o desenvolvimento das discrepâncias e a promoção da autoeficácia. Esta técnica requer um enfoque centrado no paciente, e a aplicação dos seus princípios os leva a perceber suas dificuldades e as discrepâncias entre o que fazem e o que almejam. Os próprios pacientes traçarão seus planos de ação e pontuam seu grau de confiabilidade e de importância do que desejam. Nas falas dos pacientes obesos surge, com muita frequência, a questão da ambivalência que não é tratada como patológica e, sim, como uma experiência que faz parte do processo de conscientização e mudança. Cada paciente tem seu ritmo, sua singularidade. O investimento terapêutico surge com o objetivo de transpor essa etapa ambivalente, visando autoeficácia. Este modelo de intervenção é fundamentado na terapia centrada no cliente e em modelos cognitivos-comportamentais. Até mesmo os profissionais que estão bem preparados para lidar com a obesidade têm que adequar seus métodos para cada grupo de pacientes.

Atualmente a obesidade é considerada uma doença com causas diversas, produzindo vários outros problemas de saúde, física e emocional. Não se pode deixar de falar das questões genéticas, tanto da genética biológica quanto da ambiental que ocorrem nos pacientes obesos. Portanto, é necessário um esquema terapêutico interdisciplinar que envolva toda a família.

Alguns estudos mostram que os problemas psicossociais também estão ligados ao nível educacional. Por outro lado, os mecanismos pelos quais o estado socioeconômico influencia a saúde ainda permanecem obscuros. Fatores psicossociais independem da classe social, mas o comportamento relacionado com a saúde está associado à classe

social. Determinar os fatores psicossociais envolvidos é importante para programar as propostas de mudança de estilo de vida.

É claro que o estigma e a discriminação tendem a ser “incorporados” pelos próprios pacientes obesos, que passam a se ver de maneira tão negativa que buscam avidamente uma maneira de emagrecer, com o uso de medicamentos poderosos, sem se importar com os possíveis efeitos colaterais, ou com cirurgias bariátricas muitas vezes não indicadas para seus casos. Essa visão negativa de si próprios interfere intensamente nas atividades de vida das pessoas, tais como trabalho e estudo, além de interferir na possibilidade de se engajarem adequadamente a um tratamento da obesidade. Um dos maiores estressores psicossociais para o obeso é a pressão pela perda de peso por meio de atividade física em academias de musculação, além das revistas que apelam sempre para um corpo cada vez mais fino ou esbelto. Muitas pessoas se sentem na obrigação de atender a esses apelos, mas muitas vezes não têm condições de levar aquele estilo de vida, nem de alcançar os objetivos a que se propõe.

Nas últimas décadas observamos cada vez mais numerosas revistas que cultuam a boa forma e o controle do peso, muitas vezes com sugestões de dietas exageradas ou arriscadas e “endossadas” por pessoas famosas, como profissionais da televisão. Além de colaborar para comportamentos perigosos com a própria alimentação, algumas dessas edições podem contribuir com o preconceito e a discriminação com os obesos.

A influência da discriminação com o obeso pode desencadear transtornos psiquiátricos para os quais haja uma predisposição genética. A autodiscriminação já pode trazer sintomas depressivos e influenciar negativamente no desempenho do obeso nas atividades acadêmicas ou profissionais. Sofrer discriminação por ser obeso na infância ou na adolescência pode ser pior porque os efeitos vão se reproduzir na vida adulta e interferir de maneira importante nas atividades da vida adulta, além do possível desencadeamento de transtornos psiquiátricos.

Nos EUA, um estudo mostrou um dado importante no que diz respeito à discriminação. Sabe-se que naquele país a prevalência de obesidade é maior entre as mulheres negras. O estudo mostrou a influência de outro tipo de discriminação, ou seja, a racial, como fator estressante colaborativo para o desenvolvimento e a manutenção da obesidade.

Tovar *et al.* chamam a atenção para a necessidade de recomendações sobre riscos

psicossociais para ganho de peso durante a gravidez, as quais muitas vezes não são feitas pelos médicos, mas por outros profissionais de saúde envolvidos na atenção às gestantes. O médico deveria ser o responsável por esse tipo de orientação.

A questão psicossocial está relacionada com fatores ocupacionais e outras doenças associadas, tanto psiquiátricas quanto clínicas, como diabetes *mellitus*. Estresse psicossocial no trabalho dobra o risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) em mulheres de meia-idade.

Outro grupo de pacientes que pode apresentar obesidade é o de comedores noturnos, os quais têm menos autoestima, mais depressão, maior prejuízo no funcionamento global e, consequentemente, menor ajustamento psicossocial.

Obesidade infantojuvenil

O problema já começa com as primeiras manifestações da condição obesa, como ocorre na obesidade infantojuvenil. Portanto, daremos enfoque daqui em diante na população infantil, devido ao número crescente de casos e pela nossa experiência com este segmento. Crianças e adolescentes que chegam ao tratamento, além da obesidade, apresentam distúrbios de comportamento, retraimento ao contato, baixa autoestima, insatisfações com o próprio corpo, enfim, uma série de prejuízos sociais e psicológicos, consequentes dessa doença. Estudo realizado em 2000 concluiu que o excesso de peso nas crianças acarreta prejuízos nos contatos sociais e na autoestima, além de sentimentos de inadequação com relação ao ambiente. Temos que considerar o quanto a população infantil é frágil e dependente do ambiente em que vive. O ambiente infantil é constituído pela família, que desempenha um papel crucial. As atitudes e os hábitos das crianças frequentemente são reflexo do ambiente familiar. Quando este é desfavorável, poderá contribuir para o surgimento de distúrbios alimentares. Por vezes essas alterações no ambiente saem do controle dos pais, como nos casos de separações conjugais ou perda de entes queridos. As preferências alimentares e a prática de atividades físicas são influenciadas diretamente pelos hábitos dos pais, e, com frequência, persistem na vida adulta. A família exerce um papel formador e confirma a importância do fator ambiental.

A obesidade sofre muitas influências de hábitos familiares que são transmitidos às crianças, além de certas formas de relacionamento que são determinantes do

comportamento alimentar da criança. Assim, a família pode incentivar a hiperalimentação, a inatividade, deixar de estimular outras fontes de satisfação, além dos alimentos, pode ainda ser superprotetora e não estimular a espontaneidade, a iniciativa e a autoconfiança.

Segundo relatos das mães de crianças obesas e observação direta do comportamento das crianças, há uma tendência em toda criança a copiar o comportamento dos pais e, por mais que a mãe fale para não comer gordura, por exemplo, se o pai come, a criança também o faz. Se o pai não come berinjela, por mais que se tente ensinar à criança que deve comer, a tendência será a de não comer. As atitudes dos pais são mais determinantes do que o que falam e ensinam. A história de crianças obesas raramente fornece evidências de ausência ou negligência marcante de amor ou afeto; pelo contrário, o velho termo “superproteção” geralmente vale para descrever a atitude da mãe. Algumas vezes, porém, a mãe encontra dificuldade em interpretar as reações e necessidades do bebê. Qualquer mal-estar é relacionado com fome e, assim, todo choro é alimentado. Com isso a criança pode aprender que todo desconforto é resolvido com comida, o que pode levá-la a associar os desconfortos emocionais à necessidade de comer. Com o tempo, o alimento pode adquirir o valor de afeto e carinho. Uma criança obesa que come sempre que vê um alimento, ou que o usa para aliviar vários estados de desconforto ou insatisfação, muito provavelmente foi educada por uma mãe bem intencionada, mas insegura ou ansiosa, que indiscriminadamente alimentava o filho quando este manifestava algum desconforto. Quanto mais insegura é uma mãe, com mais frequência ela reagirá inadequadamente ao que a criança realmente precisa. Consequentemente, a criança crescerá confusa a respeito de suas sensações: se ela está sentindo fome ou outra sensação, ou se elas nascem em si mesma ou vêm de fora. Quando a perturbação é grave, pode haver uma genuína falta de identidade, um sentimento de não “propriedade” do próprio corpo, além de dúvida e confusão acentuadas a respeito da eficácia interpessoal e, neste caso, havendo uma predisposição genética, podem se instalar transtornos psiquiátricos, tais como transtornos depressivos ou ansiosos. A criança fica confusa e tenta compensar ou aliviar sua sensação de desconforto pela comida. Isso resulta em frustrações contínuas. Ao mesmo tempo, há a esperança primitiva de que comer, de alguma maneira, recompensará a derrota. Esse ciclo repetitivo de frustração e excesso de alimentação resulta em obesidade, mas, embora prejudicial e indesejável, serve a uma função

protetora importante nessa adaptação vital precária.

Por volta dos 7 anos, a criança começa a se perceber diferente dos colegas. Quando isso ocorre, ela começa a olhar para si mesma e se reconhecer como tal, e aí enfrenta a primeira decepção em relação a seu corpo: de ser gorda, feia e, portanto, objeto de gozação das outras crianças. A imagem corporal que é definida como a representação mental que temos de nosso corpo começa a se formar a partir das vivências do corpo no ambiente: como os colegas e familiares a veem e falam de sua aparência. Essa vivência pode ser de prazer ou desprazer. Por ser criticada e vista como feia pelos padrões de beleza impostos pela sociedade, a criança obesa pode demonstrar desde muito jovem um forte sentimento de menos valia e baixa autoestima, por não ter um corpo aceito. Se seus pais a chamam de “comilona”, “gorda”, “sem-vergonha”, elas podem sentir que são incapazes de controlar o desejo de comer, o que reforça ainda mais sua baixa autoestima. É comum a criança apresentar um contato agressivo, grosseiro ou retraído, como se já esperasse um comentário negativo ou crítico pelo fato de estar gorda. Um estudo feito por Gouveia *et al.* mostra por meio de escala de avaliação de qualidade de vida que a partir dos 12 anos aumenta a insatisfação com o aumento do índice de massa corpórea.

Neste contexto surge outro fenômeno muito comum no cotidiano da criança obesa, o *bullying*, um termo da língua inglesa sem tradução precisa para o português. Refere-se a todo tipo de violência física e psicológica que ocorre sem razão aparente, com o objetivo de intimidar ou agredir o outro incapaz de se defender. Ações repetidas (apelidos dados na escola, como “baleia”, “fofão”, “hipopótamo” e outros) e desequilíbrio emocional são as principais características. Isso acontece por meio dos apelidos ofensivos, que humilham, descriminam, excluem. As crianças não dispõem de recursos para reagir e fazer cessar os atos contra si próprias, provocando baixa autoestima, baixo rendimento escolar, recusa a ir à escola, entre outros. Transtornos psíquicos também podem ocorrer, tais como ansiedade, depressão, inclusive com risco de suicídio. Naqueles que conseguem reagir, por já estarem transtornados pelo processo de *bullying*, podem ocorrer até agressões físicas ou, ainda, tentativas de homicídios contra os agentes do *bullying*. Chamamos atenção para a importância do papel do professor nesse processo. É essencial que o profissional discuta esses aspectos (apelidos) e, conjuntamente com as crianças, elabore regras que facilitem a situação. É importante o professor reconhecer a maneira como os próprios alunos se

veem e como encaram seu estado físico, como ficou evidenciado no estudo de Rukavina *et al.* (2011) no qual perceberam uma sensação de controle sobre a obesidade por parte de adolescentes do sexo masculino, mas não nos do sexo feminino.

A obesidade infantil exige uma abordagem interdisciplinar que vise a reeducação alimentar, com orientação de hábitos saudáveis de vida: dieta equilibrada, práticas de exercícios físicos e escolhas de comportamentos funcionais. Essa tarefa não é fácil e constitui um grande desafio para a equipe de saúde. Na maioria dos casos não há necessidade nem desejo das próprias crianças em mudarem sua condição (muitas não se percebem gordas); o desejo e a necessidade são dos pais. Estes desempenham um papel fundamental, e isso é o primeiro requisito para o sucesso do tratamento, o que implica uma postura consciente de mudanças de hábitos; a reeducação envolve toda a família. Fatores psicossociais podem interferir no desempenho cognitivo de adolescentes obesos, particularmente naqueles extremamente obesos. Alguns autores propõe a cirurgia bariátrica como tratamento. Outro fator a ser considerado é o grau de maturidade da criança; ela deverá ser capaz de discriminar os benefícios que as trocas de alimentos acarretarão, e esses benefícios sociais, físicos e psicológicos só acontecerão a longo prazo. Mudar hábitos é algo difícil e doloroso; exige, acima de tudo, querer conquistar condições física e psíquica diferentes. Técnicas cognitivas promovem melhor eficácia em relação às mudanças de hábitos que o tratamento exige. Basicamente visam o autocontrole, a redução de ansiedade, a quebra da cadeia de pensamentos automáticos, o desenvolvimento de estratégias funcionais que os habilite a lidar com o seu cotidiano.

Com o desenvolvimento da criança para a adolescência, até chegar à fase adulta, se a obesidade não sofre uma intervenção adequada que gere um controle, os efeitos psicossociais deletérios vão se alastrando, provocando queda no desempenho escolar, nas relações sociais e na obtenção de uma boa colocação no mercado de trabalho, tendo como consequência um rendimento salarial abaixo do esperado ou desejado. A prevenção da persistência da obesidade desde a infância até a vida adulta é de grande importância, pois estudos mostram que a obesidade limitada ao período infantil tem menos impacto socioeconômico e psicossocial na fase adulta.

Como citado anteriormente, grande partes dos profissionais de saúde são agentes de um forte preconceito contra os obesos, mas alguns estudos já demonstraram que o

preconceito contra pessoas obesas parte também de professores e dos próprios pais de crianças e adolescentes obesos. As pessoas obesas são vistas como preguiçosas, sem autocontrole, com falha de caráter e sem comprometimento com os tratamentos a que se propõem. Essa situação acarreta problemas de relacionamento da criança obesa com seus pares, que se isola e busca no alimento, principalmente naqueles de alto valor calórico, uma compensação emocional para sentimentos de tristeza e rejeição que vive. Dessa maneira, ela apresenta maior tendência ao sobrepeso e à obesidade.

Dentro da ideia de fazer um trabalho preventivo com crianças, foi realizado na França um estudo com 2.341 crianças de 6 a 11 anos, com uma amostra final de 1.030 pacientes, sendo 17,3% com sobrepeso e 3,3% com obesidade. A partir desse estudo, propuseram programas de prevenção em áreas com menos ganho financeiro, dando importância também a informações a respeito de estigma e discriminação.

Os assim chamados “mecanismos de defesa”, ou seja, comportamentos ou atitudes involuntárias e inconscientes que as pessoas adotam para lidar com fatores estressores ou emoções, podem estar ligados ao início, à gravidade e à manutenção da obesidade e, portanto, precisam ser bem identificados e trabalhados. Esse aspecto fica claro no trabalho com obesidade na infância e adolescência, período em que a obesidade, quando não hereditária, geralmente está relacionada com eventos importantes e de difícil enfrentamento. Quantificar a influência desses fatores estressantes pode ser feito por meio de escalas apropriadas.

Bibliografia recomendada

Algul A, Ates MA, Semiz UB, Basoglu C, Ebrinc S, Gecici O, Gülsün M, Kardesog E, Cetin M. Evaluation of general psychopathology, subjective sleep quality, and health-related quality of life in patients with obesity. *Int J Psychiatry Med.* 2009; 39(3):297-312.

Birch V. Preventing childhood obesity: what works? *International Journal of Obesity.* 2009; S1(33):74-81.

Boneberger A, von Kries R, Milde-Busch A, Bolte G, Rochat MK, Rückinger S. For the GME Study Group. Association between peer relationship problems and childhood overweight/obesity. *Acta Pediatr.* 2009; [Epub ahead of print]

Brownell K, Puhl R. On bias against obese people. Stigma and discrimination in weight management and obesity. *The Permanent Journal.* Disponível em:

<http://xnet.kp.org/permanentejournal/sum03/stigma.html>. Health Systems. Acesso em: 22/09/2009.

- Carnell H. Genetic influence on appetite in children. *International Journal of Obesity* 2008; (32)10:1468-73.
- Carr D, Friedman MA, Jaffe K. Understanding the relationship between obesity and positive and negative affect: the role of psychosocial mechanisms. *Body Image*. 2007; 4(2):165-77.
- Chang CT, Chang KH, Cheah WL. Adults' perceptions of being overweight or obese: a focus group study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009; 18(2):257-64.
- Colan W A, e Fainaru. Parents as the exclusive agents of change in the treatment of childhood obesity. *American Journal of Nutrition*. 1998; 67:1130-35.
- Cozier YC, Wise LA, Palmer JR, Rosenberg L. Perceived racism in relation to weight change in the Black Women's Health Study. *Ann Epidemiol*. 2009; 19(6):379-87.
- Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993; 329(14):1008-12.
- Gouveia MJ1, Frontini R, Canavarro MC, Moreira H. Quality of life and psychological functioning in pediatric obesity: the role of body image dissatisfaction between girls and boys of different ages. *Qual Life Res*. 2014 May 10.
- Green GC, Buckroyd J. Disordered eating cognitions and behaviours among slimming organization competition winners. *J Hum Diet*. 2008; 21(1):31-8.
- Heraclides A, Chandola T, Witte DR, Brunner EJ. Psychosocial stress at work double the risk of type 2 diabetes in middle-aged women: evidence from the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2009; 32(12):2230-5.
- Keaschuk RA, Newton AS, Kaczmarek TG, Ball GD. An interdisciplinary, family centered approach to treating pediatric obesity in an 11-year-old female: a case report. *Cases J*. 2009; 2:6677.
- Kendzor DE, Businelle MS, Mazas CA, Cofta-Woerpel LM, Reitzel LR, Virdrine J. Pathways between socioeconomic status and modifiable risk factors among African American smokers. *J Behav Med*. 2009. [Epub ahead of print]
- Kushner RF1, Zeiss DM, Feinglass JM, Yelen M. An obesity educational intervention for medical students addressing weight bias and communication skills using standardized patients. *BMC Med Educ*. 2014 Mar 18;14:53.
- Lahelma E, Lallukka T, Laaksonen M, Martikainen P, Rahkonen O, Chandola T. Socio class differences in health behaviours among employees from Britain, Finland and Japan: the influence of psychosocial factors. *Health Place*. 2010; 16(1):61-70.
- Lokken KL, Boeka AG, Austin HM, Gunstad J, Harmon CM. Evidence of executiv

- dysfunction in extremely obese adolescents: a pilot study. *Surg Obes Relat Dis.* 2009; 5(5):547-52.
- Lorentzen V1, Dyeremose V, Larsen BH. Severely overweight children and dietary changes – a family perspective. *J Adv Nurs.* 2012 Apr;68(4):878-87.
- Manrique E M, de la Maza MP, Carrasco F, Moreno M, Albala C, García J, Díaz . Liberman C. Statement about diagnosis assessment and non pharmacological treatment of obesity. *Rev Med Chil.* 2009; 137(7):963-71.
- Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing preparing people to change (2nd ed.) New York: Guilford Press 2002.
- Mold F1, Forbes A. Patients' and professionals' experiences and perspectives of obesity in health-care settings: a synthesis of current research. *Health Expect.* 2013 Jun;16(2):119-42.
- Murphree D. Patient attitudes toward physician treatment of obesity. *J Fam Pract.* 1994 38(1):45-8.
- Mustajoki P. Psychosocial factors in obesity. *Ann Clin Res.* 1987; 19(2):143-6.
- Outlaw FH. Stress and coping: the influence of racism on the cognitive appraisal processing of African Americans. *Issues Ment Health Nurs.* 1993; 14(4):399-409.
- Ozier AD, Kendrick OW, Leeper JD, Knol LL, Perko M, Burnham J. Overweight and obesity are associated with emotionand stress-related eating as measured by the eating and appraisal due to emotions and stress questionnaire. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108(1):49-56.
- Parham ES, King SL, Bedell ML, Martersteck S. Weight control content of women' magazines: bias and accuracy. *Int J Obes.* 1986; 10(1):19-27.
- Pitrou I, Shojaei T, Wazana A, Gilbert F, Kovess-Masfety V. Child overweight, associated psychopathology, and social functioning: a french school-based survey in 6to 11-year-old children. *Obesity.* 2009.
- Roquelaure Y, Ha C, Rouillon C, Fouquet N, Leclerc A, Descatha A, Touranchet A Goldberg M, Imbernon E; Members of Occupational Health Services of the Pays de l Loire Region. Risk factors for upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(10):1425-34.
- Rosengren A, Subramanian SV, Islam S, Chow CK, Avezum A, Kazmi K, Sliwa K Zubaid M, Rangarajan S, Yusuf S. INTERHEART Investigators. Education and risk for acute myocardial infarction in 52 high, middle and low-income countries: INTERHEART case-control study. *Heart.* 2009; 95(24):2014-22.
- Rukavina PB, Li W. Adolescents' perceptions of controllability and its relationship to explicit obesity bias. *J Sch Health.* 2011 Jan;81(1):8-14.
- Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, Maison P, Terra JL

Azorin JM; avec le soutien institutionnel du laboratoire Lilly. Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness. *Encephale*. 2009; 35(4):330-9.

Sonino N, Peruzzi P. A psychoneuroendocrinology service. *Psychother Psychosom* 2009; 78(6):346-51.

Striegel-Moore RH, Rosselli F, Wilson GT, Perrin N, Harvey K, Debar L. Nocturnal eating: Association with binge eating, obesity, and psychological distress. *Int J Eat Disord*. 2009. [Epub ahead of print]

Teixeira PJ, Silva MN, Coutinho SR, Palmeira AL, Mata J, Vieira PN, Carraça T, Santos TC, Sardinha LB. Mediators of weight loss and weight loss maintenance in middle-aged women. *Obesity*. 2009. [Epub ahead of print]

Ten Have M. Ethical aspects of obesity prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014 Apr;28(2):303-314.

Tovar A, Chasan-Taber L, Bermudez OI, Hyatt RR, Must A. Knowledge, attitudes, and beliefs regarding weight gain during pregnancy among hispanic women. *Matern Child Health J*. 2009. [Epub ahead of print]

Venturini, Petenusi, Petean, Lopes. Obesidade infantil: percepção dos familiares e das próprias crianças de sua imagem corporal. São Paulo, trabalho apresentado no 1º Simpósio da Associação Brasileira de Psicologia Aplicada à Cirurgia de Obesidade 2000.

Webb MS, Carey MP. Psychosocial factors associated with weight control expectancies in treatment-seeking African American smokers. *J Natl Med Assoc*. 2009; 101(8):793-9.

Zoccali R, Bruno A, Muscatello MR, Micò U, Corica F, Meduri M. Defens mechanisms in a sample of non-psychiatric obese subjects. *Eat Behav*. 2008; 9(1):120-3.



Tratamento não Farmacológico da Obesidade e de suas Comorbidades

PARTE 5

Capítulo 52 | A Evolução da Alimentação Humana

Capítulo 53 | Redução da Densidade Energética no Tratamento da Obesidade no Adulto

Capítulo 54 | Dieta de Muito Baixas Calorias

Capítulo 55 | Terapia Nutricional no Obeso com Diabetes, Hipertensão e Dislipidemia

Capítulo 56 | Abordagem Dietoterápica da Obesidade na Infância e na Adolescência

Capítulo 57 | As “Dietas da Moda” | Do Mito à Evidência

Capítulo 58 | Orientação Nutricional no Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica

Capítulo 59 | Importância de Medidas Cognitivo-comportamentais no Tratamento da Obesidade

Capítulo 60 | Exercício Físico no Tratamento da Obesidade | Como Prescrever?

Capítulo 61 | Adoçantes | Verdades e Mitos

A Evolução da Alimentação Humana

Luciano Ricardo Giacaglia

Introdução

A epidemia de obesidade vem, nas últimas décadas, se alastrando nos países em franco desenvolvimento, como o Brasil. Cada vez mais se discute o papel que a adaptação inadequada ao ambiente moderno exerce na gênese dessa epidemia, em que a herança genética determinaria um fenótipo para responder à escassez de energia, ao longo da evolução humana. O desenvolvimento tecnológico atual, então, contribuiu para a criação de um ambiente obesogênico, no qual a oferta suplanta em muito a demanda energética. Durante a evolução, nossos ancestrais sobreviveram a um ambiente de escassez graças à sua capacidade de adaptação, criando uma complexa rede de regulação metabólica, para incrementar as reservas energéticas, maximizar o aproveitamento dos nutrientes e flexibilizar as fontes alimentares. Baseados nesse princípio, muitos cientistas entendem que, para reverter o panorama atual da obesidade, seria preciso adotar os antigos padrões alimentares de nossos ancestrais paleolíticos.

Uma estratégia para elucidar a “dieta ideal” ou “dieta original” da humanidade seria comparar os padrões alimentares das espécies filogeneticamente semelhantes a nós, como os grandes símios, ou estudar as populações contemporâneas que preservaram em parte os hábitos antigos e foram capazes de se isolar, com relativo sucesso, das influências do mundo moderno. Na verdade, a maior dificuldade em definir a dieta ideal para o homem encontra-se na caracterização exata de seu *habitat* original, que foi bastante modificado. Estudos recorreram, então, à pesquisa arqueológica, aos dados radiopaleontológicos, aos estudos de variações climáticas e geográficas e às técnicas de biologia molecular. Além disso, o homem é muito peculiar

em relação a outros mamíferos, pois de sua escolha alimentar participam variáveis como costumes da família, heranças étnico-culturais e crenças religiosas.

Fisiologicamente, deveríamos, então, nos adaptar melhor às dietas a que nossos ancestrais foram expostos há milhares de anos, em comparação com as dietas modernas, o que nos leva à possibilidade de que vivemos o conflito entre os “genes antigos” e a “dieta nova”. O sucesso evolucionário de uma espécie depende da habilidade de se adaptar às mudanças ambientais, como explicou Darwin, em 1859: “Não são os mais fortes de cada espécie que sobrevivem, nem os mais inteligentes, mas os que melhor respondem às mudanças ambientais.” Os grandes símios, como chimpanzés, bonobos, gorilas e orangotangos, também sobreviveram se adaptando às mesmas mudanças ambientais que forjaram o homem moderno. Não podemos entendê-los como espécies que falharam em se tornar humanos, mas sim que obtiveram êxito em se tornar símios. Os gorilas das montanhas africanas optaram por uma vida rodeada por vegetais e trocaram o desenvolvimento de ferramentas sofisticadas por um abdome enorme, capaz de processar enormes quantidades de folhagem. Embora eles tenham seguido seu próprio rumo, ainda compartilham com os humanos muitas semelhanças que remetem a um ancestral comum. Segundo a teoria darwinista, diante de todas as mudanças ambientais e de estilo de vida, o homem estaria em curso de extinção em razão das doenças metabólicas atuais, como a obesidade, a dislipidemia, o diabetes, o câncer e a hipertensão, se não fosse capaz de se adaptar, independentemente de sua força e inteligência. No entanto, o homem moderno, contrariando a premissa de Darwin, poderá transformar seu destino se buscar harmonizar as mudanças que ocorreram em seu *habitat* e desenvolver terapias específicas, capazes de contrapor qualquer o efeito nocivo desse novo ambiente.

Evolução humana

O homem é classificado na ordem dos primatas. As similaridades genéticas e a convergência de padrões de comportamento metabólico deixam clara a origem ancestral comum entre humanos e outros primatas. Assim que se estabeleceu a importância do processo evolutivo para a linhagem humana, ela foi descrita como uma sucessão de mudanças lineares, ora graduais ora abruptas, que possibilitou a coexistência de diversas espécies de homínideos.

Entre 40 e 65 milhões de anos atrás, surgiram os primeiros primatas, descendentes de pequenos mamíferos terrestres, cujo hábito alimentar predominante, até aquele momento, era insetívoro. Os primatas adotaram, então, uma vida arbórea, vivendo em florestas tropicais, que a maioria das espécies atuais ainda habita, e uma dieta que consistia em frutas, flores, folhas, sementes, néctar e insetos. Embora os primatas sejam descritos como onívoros, constituem uma subclasse particular de onívoros cuja principal fonte alimentar é de origem vegetal.

Posteriormente, no período denominado Mioceno, entre 23 e 5 milhões de anos atrás, surgiram inúmeros grupos de símios, também denominados hominídeos primitivos (Figura 52.1), que habitavam uma extensa área de florestas tropicais, a qual compreendia a maior parte do continente africano, bem como porções do Sul da Europa e da Ásia. Passado esse período, mudanças climáticas globais, que envolveram a translação da Terra, além de eventos sísmicos e erupções vulcânicas, levaram a uma redução dessa extensa área de floresta, especialmente na África Oriental, que foi substituída, então, por vastas savanas, intercaladas por pequenos e esparsos agrupamentos de florestas. A perda de seu *habitat* natural e a intensa competição por alimentos ocasionaram o fim da dominação desses hominídeos. Os poucos sobreviventes, no entanto, foram as espécies que melhor se adaptaram a essa mudança e que dariam origem ao homem e aos grandes símios atuais. A linhagem que originaria o homem divergiu da do chimpanzé há cerca de 10 milhões de anos, da do gorila há 8 milhões de anos e da do orangotango há 13 milhões de anos (Figura 52.2). Se considerarmos as diferenças genômicas entre o homem moderno e esses grandes símios, observaremos uma diferença de apenas 2%. Embora discreta, devemos lembrar que essa foi, de certa maneira, a diferença entre permanecer na floresta e desenvolver a capacidade de viajar à Lua. Se, por um lado, as mudanças climáticas na África Oriental levaram à extinção de inúmeras espécies, por outro, criaram oportunidades para inovações evolucionárias, que culminaram no homem moderno e, caso não tivessem ocorrido, não nos possibilitariam estar aqui para nos preocupar com a obesidade, pois não existiríamos, segundo a teoria evolucionista. No sul da África, onde as mudanças climáticas não foram tão intensas, observou-se uma estagnação do processo evolutivo para inúmeras espécies.



Figura 52.1 Hominídeos primitivos.

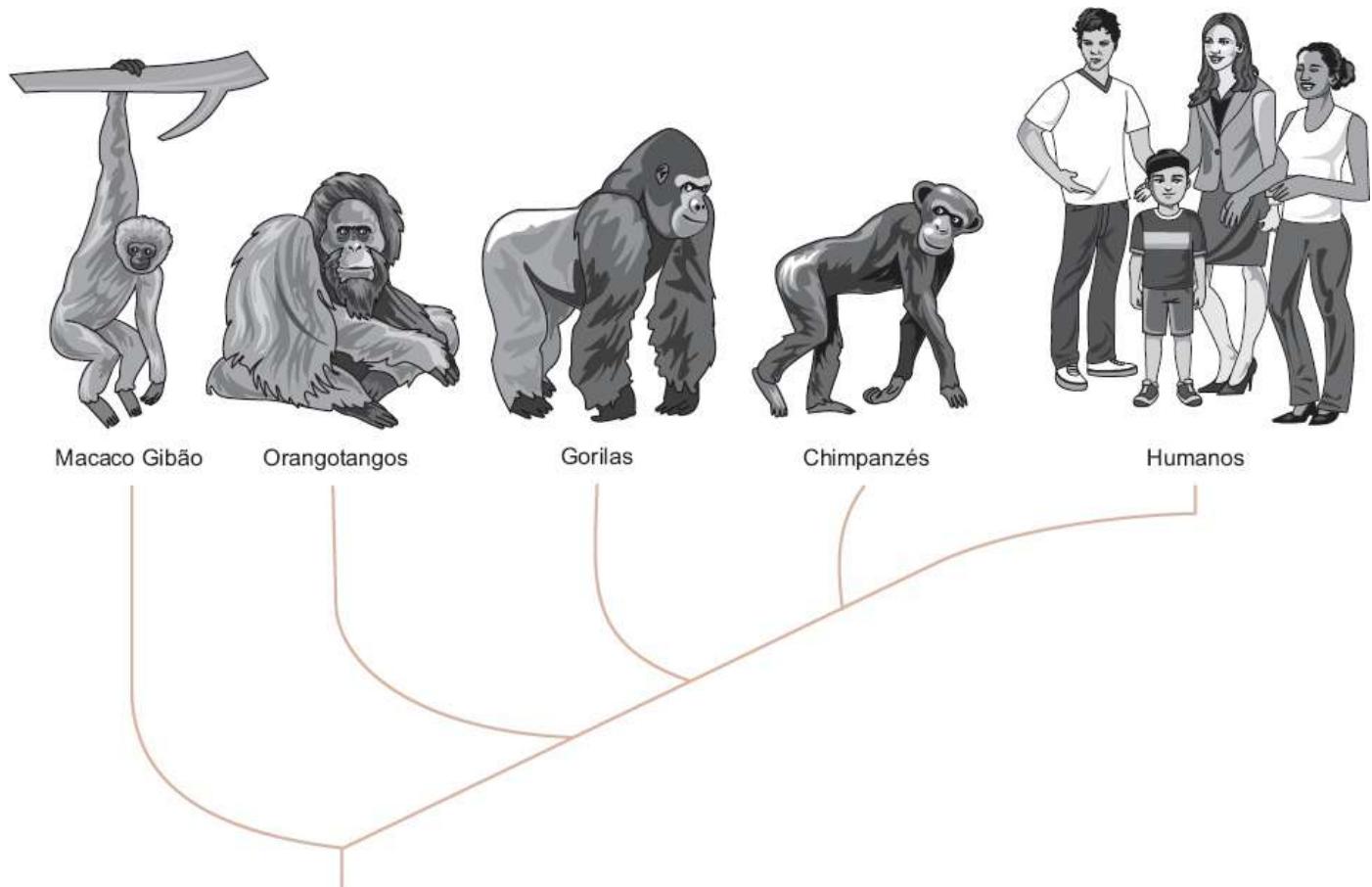


Figura 52.2 Árvore filogenética de macacos e humanos.

Durante a grande extinção hominídea, um pequeno grupo sobreviveu e se distinguiu dos demais pela capacidade de expandir sua área alimentar para além das florestas tropicais, ampliando sua atuação nas savanas, ricas em gramíneas. Sua dieta era composta por uma grande variedade de folhas, frutas e brotos de gramíneas e suplementada ocasionalmente com oleaginosas, insetos e pequenos animais. Cabe ressaltar que a maioria dos primatas atuais mantém características alimentares bastante semelhantes a essas. Usando como referência alguns modelos de análise integrada dos atuais ecossistemas de regiões tropicais e savanas, obtemos, respectivamente, um índice de produtividade energética de 7.200 e 4.050 kcal/m²/ano. Obviamente, para que essas espécies remanescentes migrassem das florestas tropicais para a savana, teriam que adaptar seu padrão alimentar e selecionar fontes mais energéticas como, por exemplo, os alimentos de origem animal. Entretanto, os babuínos, que diferem de outros primatas não humanos por viver em savanas, são essencialmente herbívoros. Na região do Cabo, eles se alimentam de flores, tubérculos, frutas e pinhas, e variam sua dieta conforme a disponibilidade sazonal. Nas grandes pastagens do Quênia, eles subsistem com sementes, raízes e brotos de gramíneas. Os insetos constituem uma ínfima porção de suas dietas, o que demonstra que o *habitat*, como veremos adiante, não seria o único fator a impelir essas espécies a consumir carne animal.

Dentre os primeiros insurgentes nas savanas, destacamos o *Sahelanthropus tchadensis*, cujo primeiro esqueleto foi localizado no Chade, na África Central, datado de 7 milhões de anos, o *Ardipithecus ramidus*, localizado na Etiópia e datado de 4,4 milhões de anos, e o *Australopithecus anamensis*, localizado no Quênia e datado de 4,2 milhões de anos. Iniciava-se nesse momento a Era Paleolítica. A característica desses espécimes era sua bipedalidade, que, embora conferisse marcha mais lenta em relação aos quadrúpedes, era uma forma de locomoção mais eficiente do ponto de vista energético, porque reduzia a demanda calórica em aproximadamente 35%. Com isso, a economia energética pôde ser direcionada para a sobrevivência e a reprodução. A postura ereta também aumentou a visibilidade para grandes distâncias, reduzindo a vulnerabilidade aos predadores das savanas, e liberou as mãos para carregar alimentos e para as fêmeas protegerem sua prole. Além disso, minimizou a exposição aos raios ultravioleta e a consequente perda de água corporal. A bipedalidade exigiu adaptações

esqueléticas como membros inferiores mais longos e mais fortes, em comparação aos membros superiores, e a presença da curvatura lombar, região que resulta hoje em tantos problemas de ordem ortopédica nos indivíduos obesos, para ajustar o centro de gravidade.

A descoberta do crânio de um *Australopithecus afarensis* de três anos de idade evidenciou a nova estratégia de atraso no desenvolvimento cerebral do feto, para atingir completa maturidade na fase pós-natal. No entanto, isso determinou maior dependência materna nos primeiros anos de vida, fazendo a mãe se abster da busca por alimentos para cuidar da prole e os machos passarem a ser responsáveis pelo provimento alimentar, criando os primeiros núcleos familiares, com divisão de tarefas entre os sexos. Ao mesmo tempo, o crescimento desacelerado da criança na fase pré-puberal reduziu a demanda energética da mãe, possibilitando repetidas concepções. Dos australopitecos surgiu o gênero hominino há dois milhões de anos na África Oriental, que se dividiu em duas espécies: o *Paranthropus* e o *Homo*. A primeira espécie foi extinta, sem deixar descendentes, há aproximadamente um milhão de anos. O fóssil mais antigo encontrado da espécie *Homo* foi denominado *Homo habilis*. A mão dessa espécie servia para agarrar objetos e pedras, com força e alta precisão. A capacidade de arremessar pedras, por sua vez, determinou um movimento corporal intuitivo e inovador, que melhorou a estabilidade dinâmica, aumentou a fixação dos pés ao solo e fortaleceu ainda mais a força nas pernas.

Essas inovações prepararam o caminho para o surgimento do *Homo erectus* (ou *Homo ergaster*), que tinha um aumento ainda mais pronunciado do cérebro. Sua marca registrada eram as pedras lascadas em ambas as faces, com bordas afiadas e pontiagudas, desenvolvidas para múltiplos propósitos, como a caça e o processamento dos alimentos (Figura 52.3). Cortes e fraturas em ossos de presas demonstram que o *Homo erectus* extraía tanto a carne inserida nos ossos animais, como a medula óssea, rica em proteínas e gordura. A carne animal provinha predominantemente de carcaças abandonadas por predadores. Nessa etapa da evolução do *Homo*, a imagem de caçador de grandes animais gradativamente perdeu espaço entre os cientistas, pois isso só aconteceria bem depois, há aproximadamente 71 mil anos, com o desenvolvimento de armas mais elaboradas. Em primeiro lugar, para o *Homo erectus* a caça era uma atividade arriscada demais e o retorno nutricional não compensaria o esforço, ainda mais em uma época em que coabitavam hienas gigantes e felídeos dentes-de-sabre.

Foram recuperados inúmeros exemplares de crânios de *Homo erectus* com marcas de perfuração por dentes desses animais, demonstração de que nossos antepassados eram mais a caça do que caçadores. Mesmo hoje em dia, os dados dos parques nacionais de Uganda demonstram inúmeras mortes e ferimentos graves de indivíduos de comunidades tribais que tentam roubar presas de grandes felinos, como leões e leopardos. Achados arqueológicos demonstram carcaças de animais abatidos e dilacerados e ossos com marcas de corte realizadas pelo *Homo*, mas sobrepostas às marcas determinadas por dentes e garras de outros predadores, sugerindo que ao *Homo* ficavam os restos. Nos sítios de estudo predominavam o crânio e extremidades das presas, partes em geral desprezadas pelos predadores carnívoros. Também eram fartas as placenta das hordas de ungulados que habitavam as savanas, especialmente durante as estações de nascimento, o que pode ter complementado a oferta nutricional do *Homo erectus*. Os instrumentos de pedra eram também úteis para triturar e amaciando os alimentos e assim reduzir o estresse de sobrecarga sobre os dentes e a mandíbula, já que o *Homo* não contava com as adaptações dentárias dos mamíferos carnívoros. Assim, o aumento do volume cerebral se iniciou com o *Homo*, uma vez que eles foram capazes de complementar sua dieta com carne animal, ainda que restrita, garantindo energia e micronutrientes capazes de suprir as elevadas necessidades do tecido cerebral. A carne fornece de 100 a 200 kcal para cada 100 g, bem acima do que fornecem as folhas, de 10 a 20 kcal, e as frutas, de 50 a 100 kcal.

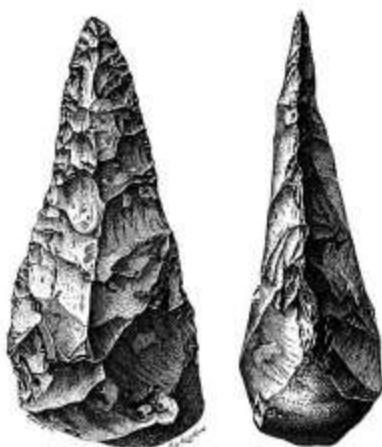


Figura 52.3 Pedras lascadas desenvolvidas para inúmeros propósitos.

O *Homo erectus* apresentava membros mais alongados, o que facilitava a

dissipação do calor, e possuía maior resistência aeróbica para enfrentar uma área ampla de caminhada, na busca diária por alimento. A exposição do organismo ao sol durante a busca por alimentos só era possível graças às glândulas sudoríparas, que auxiliavam na redução da temperatura corporal. Os carnívoros, por outro lado, como não possuem glândulas sudoríparas e eliminam o calor pela língua, tendem a caçar seu alimento no período noturno, ao passo que os herbívoros se alimentam de dia.

O *Homo erectus* apresentava massa corpórea 50% maior, em comparação ao *Homo habilis*. O aumento da estatura e das habilidades mentais implicava neonatos maiores e com cérebros volumosos (Figura 52.4). A placenta humana é do tipo hemocorial, incomum na maioria dos mamíferos devido ao seu comportamento invasivo e agressivo ao tecido uterino materno. Isso foi resultado das necessidades energéticas fetais incrivelmente elevadas. O consumo de proteína e gordura animal possibilitou que as fêmeas se adaptassem a essa maior demanda durante a reprodução. Além disso, nesse período estabeleceu-se um padrão de maior adiposidade fetal, e os neonatos apresentavam uma proporção de gordura maior em comparação a outros mamíferos, evidenciada pelas pregas pronunciadas, e continuavam a acumular gordura durante a sua infância, como forma de proteger o desenvolvimento e funcionamento do cérebro durante períodos de escassez alimentar posteriores ao nascimento.



Figura 52.4 Proporçõescefálicas de neonato no gênero *Homo*.

A expectativa de vida pós-reprodução foi prolongada no *Homo erectus*. Os avós passaram a assumir a responsabilidade de cuidar dos mais jovens, liberando as mães para outras tarefas, como a busca por alimentos. Foi nesse período que se expandiu o uso do fogo, cuja função inicial era a de aquecimento e de proteção contra predadores e, depois, foi aplicado no cozimento de alimentos. Sabe-se que o calor é capaz de romper fibras, amaciando os alimentos e torná-los mais digestos, mais ricos em energia e com menor presença de toxinas naturais. Como exemplo, um estudo com cobras *Python* demonstrou maior ganho de peso quando se alimentavam de camundongos cozidos, em comparação à dieta com camundongos vivos. Os alimentos amaciados pelo cozimento facilitaram o processo de mastigação para as crianças e auxiliaram na redução da dependência materna, possibilitando abreviar o período intergestacional. Além disso, a realização de fogueiras criou ambientes seguros para o repouso e fortaleceu a socialização dos membros da comunidade.

Na primeira das grandes migrações para o norte, há aproximadamente 600 mil anos, o *Homo erectus* deu origem ao *Homo neanderthalensis* (neandertal), que apresentava tronco maior em relação aos membros para, dessa forma, enfrentar melhor as baixas temperaturas de seu *habitat* setentrional. Isolado de outras populações durante a Era Glacial, os neandertais foram os primeiros do gênero *Homo* a enfrentar condições climáticas extremas e a aprimorar a caça de grandes animais, como cervídeos, ursos, mamutes, bisões e cavalos. Pela análise isotópica de ossadas, ricas em ¹⁵N, foi possível concluir que grande parte da ingestão alimentar dos neandertais derivava da carne e da gordura dos animais abatidos. Seu gasto calórico diário foi estimado em mais de 4 mil calorias, e talvez essa grande demanda seja um dos motivos de seu desaparecimento há cerca de 20 mil anos. As condições climáticas cada vez mais inóspitas no fim da Era Glacial os迫使ram a migrar para o sul e os colocaram em contato com o *Homo sapiens*, linhagem africana da evolução do *Homo erectus*. Esse encontro ocorreu há aproximadamente 40 mil anos, durante a segunda grande migração ao norte. Esses dois grupos passaram, então, a competir diretamente pelos alimentos, cada vez mais escassos. Estima-se que o gasto metabólico basal dos *Homo sapiens* era em torno de 3 mil calorias, conferindo grande vantagem sobre os neandertais. Estes apresentavam maior volume cerebral total, pela análise da estrutura do crânio, no entanto predominavam as áreas basais, enquanto no *Homo sapiens* predominava a região frontal, que lhe conferia maior inteligência. Sabe-se que os primatas com dieta rica em frutas apresentam cérebros mais volumosos em sua região frontal, uma vez que precisam memorizar a localização das árvores frutíferas e as épocas sazonais de frutificação.

Próximo ao suposto período de extinção neandertal foram encontrados sinais de canibalismo, o que poderia ser um sinal de último recurso de sobrevivência frente à escassez alimentar. O evento final que levou à extinção dos neandertais ainda é controverso e, embora a desnutrição seja a causa mais óbvia, não se descarta a possibilidade de um agente infeccioso, talvez trazido pelo próprio *Homo sapiens*. Modelos demográficos já demonstraram que bastaria uma desvantagem da ordem de 2% no risco de mortalidade para que os neandertais fossem extintos em não mais que mil anos. A miscigenação entre ambos, que possibiliteria alguma continuidade da herança genética neandertal, era tida como improvável até pouco tempo atrás. No

entanto, em estudo publicado em 2014, foram identificados traços genômicos neandertais da ordem de 1 a 4% do genoma de homens modernos, não africanos. Curiosamente, a presença de alelos neandertais confere maior risco de doenças e redução da taxa de fertilidade em indivíduos do sexo masculino, determinando o destino provável de uma completa extinção de qualquer vestígio neandertal no planeta.

O esqueleto mais antigo de *Homo sapiens* foi descoberto na Etiópia e data de 195 mil anos. Mudanças no comportamento orbital da Terra que ocorreram há aproximadamente 70 mil anos interromperam um longo ciclo de aridez na África e promoveram uma dramática elevação dos níveis de água lacustres. Coincidemente, nessa época a população do *Homo sapiens* apresentou seu auge de multiplicação, atestada pelos estudos de DNA mitocondrial e de herança materna e pelas análises do cromossomo Y. O instrumentário de caça do *Homo sapiens* era bastante sofisticado e incluía arcos e flechas, longas lanças e anzóis fabricados a partir de ossos. Foi nessa época que se iniciou a expressão artística, bem representada e preservada por meio de petróglifos, peças de marfim, ossos decorados, esculturas de pedra e instrumentos musicais rudimentares. A conhecida Vênus de Willendorf, descoberta na atual região de Wachau, no vale do rio Danúbio, na Áustria, datada de 28.000 a.C., representava um modelo ideal de beleza, associada à fertilidade. A obesidade na escultura seria improvável se nessa época não abundassem os alimentos, pelo menos para alguns grupos de *Homo sapiens*. As ossadas revelavam nesse período indivíduos de maior estatura, com boa saúde óssea e dentária, apesar de estarem envolvidos em atividades que demandavam pelo menos três vezes mais calorias do que os trabalhadores braçais atuais. Apesar de conter maior conteúdo de carne, os vegetais ainda constituíam sua mais importante fonte alimentar. Além disso, não podemos esquecer que a carne de caça daquela época continha menos gordura total, menos gordura saturada e maior teor de gordura poli-insaturada em relação aos animais domesticados da atualidade, alimentados com ração especial.

A transição Neolítica, após o fim da Era Glacial, foi marcada pelo início de cultivos agrícolas e criação de animais domesticados, que ocorreu há mais de 10 mil anos, em um clima mais quente. Surgia, então, uma grande pressão para a sobrevivência, frente a uma população cada vez mais numerosa. A grande virada agropecuária ocorreu às margens de grandes rios, como na Mesopotâmia e no Egito há 11 mil anos, e nos rios da China, há 9 mil anos. Na era paleolítica nossos ancestrais

usavam todos os momentos em que estavam acordados em busca da refeição seguinte, situação que iria se transformar para sempre após a implantação da agricultura. Na era neolítica surgiram os primeiros utensílios para armazenamento de grãos. Em contrapartida, o cultivo de plantas exigiu um trabalho constante, ao longo de todo o ano. Por vezes as colheitas eram comprometidas, tanto por causa das pragas como por condições climáticas desfavoráveis, expondo a humanidade a uma escassez em larga escala. Os animais adquiriam pestes e muitas vezes não se reproduziam adequadamente em cativeiro, além de se tornar vetores de diversas doenças para os humanos. A falta de alimento e a desnutrição passaram a ser uma constante a partir dessa era, situação não experimentada em intensidade quando o homem subsistia por meio da coleta e da caça de alimentos. Essa nova realidade promoveu marcante estratificação social, com diferenças no acesso aos alimentos e crescimento acelerado da atividade de comércio. Aqueles com terras mais férteis e criação animal mais abundante detinham o poder territorial. Na Mesopotâmia antiga e no Egito antigo a religião prosperava em paralelo à disponibilidade de alimento. As divindades seriam responsáveis pelo clima, pela cheia dos rios e pela fartura de comida. Até os conflitos bélicos eram movidos por terras e alimentos, e diversos soberanos foram destituídos em razão de ciclos de escassez. A domesticação de espécies vegetais levou à ênfase exagerada em monoculturas. Embora a oferta calórica nesses casos fosse razoável, as deficiências de micronutrientes, secundárias à menor diversidade de fontes alimentares, se tornaram evidentes. Em todo o mundo são conhecidas aproximadamente 200 mil plantas que contêm sementes, das quais 3 mil fizeram parte da dieta paleolítica, 200 foram domesticadas, 13 se tornaram plantas importantes, mas apenas cinco (milho, trigo, arroz, mandioca e cana) dominam a agricultura moderna.

Existem evidências de que essa nova realidade agropecuária promoveu rápidas adaptações evolucionárias no *Homo sapiens*. Na verdade, cerca de 700 *loci* do genoma humano parecem ter sido remodelados no período dos últimos 5 a 15 mil anos. Um dos exemplos é a habilidade de manter na vida adulta a tolerância à lactose, possibilitando o consumo do leite de animais domesticados. Os níveis de lactase são mantidos graças a um elemento promotor que se situa a montante do gene da lactase, cujos alelos específicos foram selecionados nas populações dependentes de derivados lácteos. Outro exemplo é o aumento no número de cópias dos genes da amilase para lidar com o aumento do consumo de amido, pelo uso crescente de grãos. Os carnívoros,

diferentemente dos herbívoros, não apresentam atividade de amilase em sua secreção salivar. As alergias alimentares, assim como as deficiências enzimáticas na digestão de certos alimentos e a doença celíaca, indicam a adaptação incompleta de alguns indivíduos frente à nova realidade alimentar. Esperava-se encontrar adaptações genéticas específicas nas populações habitantes de regiões polares que favorecessem uma dieta rica em carne animal, porém curiosamente isso não se observa.

Finalmente, a agropecuária industrializada, introduzida no século 19, rapidamente ditou todos os aspectos da vida moderna. Nesse contexto, assistimos os recursos naturais serem exauridos, os pesticidas e fertilizantes sendo utilizados em abundância e toneladas de dejetos poluentes e gases tóxicos serem lançados na atmosfera. Hoje já se sabe que alguns agentes poluentes são capazes de interferir na regulação metabólica e podem constituir uma nova explicação, além do excesso calórico e sedentarismo, para a crescente prevalência de obesidade nos países industrializados. No caso da pecuária, sabemos que a necessidade de terra para o pasto é 10 vezes maior do que para a produção de proteínas vegetais, o que leva a um assustador aumento do desflorestamento, determinando o fenômeno de aquecimento global e comprometendo diversos ecossistemas. Cerca de 40% da produção de grãos no mundo tem sido utilizada para alimentar a criação animal. O uso excessivo de adubo de origem animal nas plantações, por sua vez, eleva os níveis de nitratos carcinogênicos no solo e contamina a água e os vegetais.

Genética, evolução e obesidade

É conhecido o papel da determinação genética na variabilidade ponderal no homem; sua participação oscila, dependendo dos estudos, entre 30 e 70%. Trabalhos que envolveram gêmeos monozigóticos demonstram grande pareamento ponderal, mesmo com dietas distintas, e maior correlação ponderal entre gêmeos monozigóticos do que entre os dizigóticos. Embora já existam inúmeras descrições de distúrbios monogenéticos determinando obesidade, as formas mais comuns são as poligênicas, por genes que controlam, entre outros aspectos, o aproveitamento dos macronutrientes, o gasto metabólico, o metabolismo específico de lipídios e de glicose, a maturação e a expansão do tecido adiposo, a atividade mitocondrial e os determinantes do nível de atividade física e da resposta aos mesmos. Sabemos que um erro calórico diário de

apenas 40 kcal/dia, em relação à sua demanda, é suficiente para um ganho ponderal médio de 2 kg ao ano. O que constitui ainda uma incógnita é o período da evolução em que esses genes surgiram, resposta que vem sendo estudada por meio de comparações genômicas com os atuais primatas não hominídeos. Considerando que o cérebro humano apresenta inúmeras sinapses neuronais e que elas são dependentes de fosfolipídios, é razoável imaginar que genes promotores de maior eficiência energética necessariamente evoluíram simultaneamente aos genes responsáveis pelo crescimento do volume cerebral humano. Dessa maneira, a epidemia atual de obesidade seria o preço a ser pago pela humanidade para garantir seu tremendo salto em termos da capacidade cognitiva. Há mais de quatro décadas, James Neel revolucionou o conceito da evolução humana, envolvida na gênese da obesidade e do diabetes ao propor a teoria do “genótipo econômico”, segundo a qual a natureza genética humana privilegiou ao máximo o acúmulo lipídico, determinando genes obesogênicos para acumular gordura nos breves períodos de fartura e estarem aptos a enfrentar os frequentes períodos de carência. No entanto, essa tática, outrora protetora, seria hoje indutora de obesidade e de resistência insulínica. Por outro lado, apesar da elevada prevalência mundial de obesidade, é preciso observar que muitos indivíduos são capazes de manter um peso saudável sob as mesmas condições obesogênicas. Mesmo nos EUA, cerca de 35% da população permanecem dentro de valores de índice de massa corporal (IMC) considerados normais. Alguns genes foram identificados como protetores do desenvolvimento da obesidade, levando a aumento do gasto calórico basal, saciedade mais precoce e determinando padrões de redução de preferência por gorduras ou carboidratos simples.

Outra teoria vigente é a do “patamar mínimo”, segundo a qual organismo lança mão de mecanismos compensatórios toda vez que atinge o que considera seu limite inferior de peso. Na ausência dessa defesa, uma redução de peso exagerada comprometeria a capacidade reprodutiva e a transmissão dos genes do indivíduo. As mulheres necessitam de níveis mínimos de leptina adipocitária para iniciar a puberdade e para reproduzir. A pergunta natural a ser respondida é se existiria também um patamar superior de peso a partir do qual o indivíduo restringiria um ganho adicional de peso, de forma oposta à demonstrada para o patamar inferior. Ao carregar um excesso de gordura, a probabilidade de sobreviver frente a uma carência calórica seria maior, no entanto, aumentaria a probabilidade de uma pessoa se tornar presa. Na natureza, os

roedores mais pesados são menos capazes de correr e de se abrigar dos predadores. Além disso, um peso excessivo demanda maior gasto energético, o que obriga o animal a vagar por uma área maior em busca de alimento, expondo-o a mais situações de perigo. Em estudos onde se criam *habitats* artificiais para roedores, excluindo-se as doninhas predatórias, eles ganham mais peso em comparação com indivíduos de áreas naturais. Outro estudo demonstrou que, em laboratório, os roedores reduziam seu peso quando expostos a fezes de doninhas, o que não ocorria na presença de fezes de animais não predadores. Dessa forma, em animais selvagens, existe um equilíbrio entre um patamar inferior, que determina a capacidade de sobreviver e reproduzir frente a carência alimentar, e um patamar superior, determinado pela possibilidade de se tornar presa. Nossos ancestrais primitivos entraram em contato com inúmeros predadores e cerca de 10% dos fósseis de hominídeos demonstram sinais de ataque. Alguns eventos, no entanto, possibilitaram ao homem diminuir sua inferioridade frente aos predadores. O primeiro foi o agrupamento social, incluindo a comunicação gestual e oral, que aumentaram o poder de defesa de todo o grupo. Em seguida, houve a descoberta do fogo e a criação de armas e instrumentos de defesa. Enquanto o patamar inferior ainda existia, o cenário onde a presença de predadores não mais determinava o patamar superior possibilitou a livre ocorrência de mutações randômicas, que culminaram em diversos níveis de regulação do patamar superior. A predisposição genética à obesidade não seria então uma vantagem evolucionária, mas um efeito decorrente da falta de seleção natural na determinação de um patamar máximo de peso corporal. Os indivíduos com obesidade mórbida representariam o extremo superior máximo desse contínuo. A consequência dessa teoria alternativa é que a crescente epidemia de obesidade seria limitada e desaceleraria tão logo acometesse a totalidade dos predispostos a manter patamares superiores na faixa de obesidade. Esse fenômeno de desaceleração vem sendo demonstrado nos últimos anos nos EUA. A chave do controle atual da epidemia de obesidade seria identificar quais genes mantêm o patamar superior de indivíduos magros e, a partir deles, desenvolver terapias apropriadas.

Na última década, os fenômenos epigenéticos vêm sendo envolvidos na plasticidade fenotípica, em resposta às informações do ambiente intrauterino. Por isso, quando a criança encontra um meio ambiente distinto do experimentado pela mãe, criam-se situações propícias para o desenvolvimento de obesidade e doenças metabólicas. Na Segunda Guerra Mundial a média de peso e comprimento dos recém-

natos na Europa foi consideravelmente reduzida. Bebês holandeses nascidos durante a escassez de alimento e que receberam maior oferta nutricional no pós-guerra desenvolveram obesidade com maior frequência quando comparados aos bebês russos, que vivenciaram a carência alimentar tanto intraútero quanto após o nascimento.

Evolução da estrutura corporal

Pequenos primatas, com grandes exigências energéticas, precisam se alimentar de nutrientes de alta qualidade, como insetos e anuros. Grandes primatas, como o gorila e o orangotango, utilizam alimentos vegetais, abundantes na natureza, mas com menor qualidade nutricional. A correlação inversa entre qualidade nutricional e tamanho corporal é uma constante para todos os primatas, exceto para os humanos, cuja qualidade nutricional é maior do que a esperada para um primata de seu porte. Os homens apresentam menor massa muscular esquelética quando comparados aos símios. Essa parece ter sido uma das estratégias da natureza para desviar o gasto energético do tecido muscular para o cérebro. Ao mesmo tempo, o homem é o que possui o maior depósito de gordura, que, além de garantir uma reserva calórica para períodos de escassez, é um tecido com menor gasto calórico se comparado ao tecido muscular. O acúmulo de gordura responde por 90% do ganho de peso no fim do desenvolvimento fetal em humanos, e sua manutenção nos primeiros cinco anos de vida é fundamental para um desenvolvimento cerebral adequado. Crianças nascidas a termo e com peso normal possuem aproximadamente 500 g de gordura, localizada preferencialmente no tecido subcutâneo, cujas proeminentes pregas são características peculiares dos bebês humanos. Outra característica marcante dos humanos é seu dimorfismo sexual no que diz respeito ao tecido adiposo. As mulheres apresentam maior depósito de gordura subcutânea, principalmente nas mamas, no quadril e nas coxas, em adaptação às elevadas exigências durante a gestação e a lactação.

Embora os chimpanzés e os gorilas selvagens se alimentem constantemente, não se observa obesidade entre eles. Os primatas podem apresentar depósito de gordura quando ficam inativos, em cativeiro, com oferta de dietas hipercalóricas e sem a presença de predadores, situação bem diferente da vida selvagem. É comum observar primatas em cativeiro que desenvolvem distúrbios cardiometaabólicos de forma semelhante aos humanos. Babuínos com acesso a depósitos de lixo em vilas africanas

apresentavam aumento de massa corporal e de conteúdo gorduroso, de 50 e 23%, respectivamente, quando comparados a babuínos de *habitat* selvagens. Gorilas fêmeas mantidas em cativeiro são mais pesadas que seus pares selvagens em decorrência de dietas mais calóricas e de menor esforço físico.

Evolução do cérebro e das proporções cranianas

Estudos que avaliam a morfometria craniana de fósseis dependem da determinação das múltiplas forças e resistências, analisadas pelas zonas de inserções tendíneas e desgaste, para que seja possível construir um modelo gráfico tridimensional. Além da informação óssea, as estruturas vasculares deixam marcas na parede endocraniana, colaborando na análise de funções fisiológicas. Esse modelo, útil na caracterização da evolução craniana desde os hominídeos até o homem moderno, se tornou mais preciso à medida que se obtinha maior número de espécimes. O volume endocraniano evoluiu de 800 cc nos primeiros *Homo*, para 1.000 a 1.200 cc nas espécies do Médio-Pleistoceno (*H. erectus* e *H. heidelbergensis*) e, finalmente, 1.500 cc nos homens modernos, bem acima dos 400 cc de chimpanzés e orangotangos (Figura 52.5). Apesar da enorme diferença, chimpanzés são capazes de manter um mapa mental de locais onde depositaram pedras, utilizadas para disponibilizar alimentos, noção de espaço euclidiano que só aparece em crianças humanas aos 9 anos.

A organização da base craniana é influenciada por locomoção, postura, dieta e biomecânica das estruturas mandibulares. Em primatas, quanto mais encefalizada é a espécie, maior é a flexão da base craniana e a cifose facial para acomodar o cérebro. Porém, uma teoria alternativa bastante discutida é a de que a evolução da morfologia craniana nos homens não derivaria exclusivamente de modificações adaptativas, poderia envolver uma seleção aleatória, por meio do efeito fundador de um pequeno clã de indivíduos que migrou para uma determinada região e depois se tornou dominante sobre outros congêneres.

Conceitos atuais apontam para a influência que a expansão cerebral teria no desenvolvimento da capacidade de construir ferramentas, adotar o bipedalismo, caçar, desenvolver a fala e manter interação social, habilidades que, por sua vez, contribuíram ainda mais para a expansão cerebral. Para uma expansão dessa monta, em um período de menos de 1 milhão de anos, foi preciso que se encontrassem circunstâncias

excepcionalmente favoráveis para garantir maior demanda metabólica. Sob qualquer prisma, o cérebro humano moderno é grande. O crescimento cerebral costuma acompanhar o peso corporal nas diversas espécies, porém o cérebro humano é pelo menos 3,5 vezes maior do que o do nosso parente mais próximo, o chimpanzé. O quociente de encefalização é normalmente utilizado para avaliar o tamanho cerebral em relação ao peso e comparar os dados entre o homem moderno e seus ancestrais. Nossa quociente de encefalização é pelo menos o dobro do que o dos primeiros representantes do gênero *Homo*. Em homens adultos, o cérebro pesa cerca de 1.400 g, o que corresponde a aproximadamente 2,3% do peso corporal. No entanto, a demanda energética do cérebro equivale a 23% de nosso gasto calórico diário, porcentagem muito maior do que os 10% de outros primatas ou os 5% de outros mamíferos. A demanda energética (kcal/g/min) do cérebro é aproximadamente 16 vezes maior que a do músculo esquelético. Portanto, quanto maior o volume cerebral, maior a demanda energética, e o homem, dentre todos os primatas, é o mais extremo exemplo dessa regra. Essa demanda energética basal é ainda mais acentuada na infância. Em crianças nascidas com peso normal, o cérebro demanda cerca de 74% da energia consumida. Dessa forma, qualquer teoria sobre a evolução do cérebro humano teria que lidar com as circunstâncias ambientais que propiciaram aos primeiros hominídeos uma elevada e constante oferta energética para suprir essa demanda. Obviamente, uma dieta quase exclusiva de vegetais, como a observada nos primeiros hominídeos e nos símios atuais, seria insuficiente para sustentá-la. Espantosamente, os alimentos de origem vegetal ainda continuavam sendo a principal fonte energética do gênero *Homo*, segundo estudos de concentração óssea de radioisótopos estáveis. A relação de isótopos de carbono ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) e de nitrogênio ($^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$) é útil para estabelecer a fonte alimentar, vegetal e animal, respectivamente, além de possibilitar inferir sobre o tipo de vegetal predominante na época, seja pelo ^{13}C , que predominava em climas temperados, ou pelo ^{14}C , em climas tropicais. E todos os estudos com radioisótopos demonstram intensa predominância de fontes vegetais na dieta, nas diferentes latitudes estudadas. Como então explicar essa contradição?

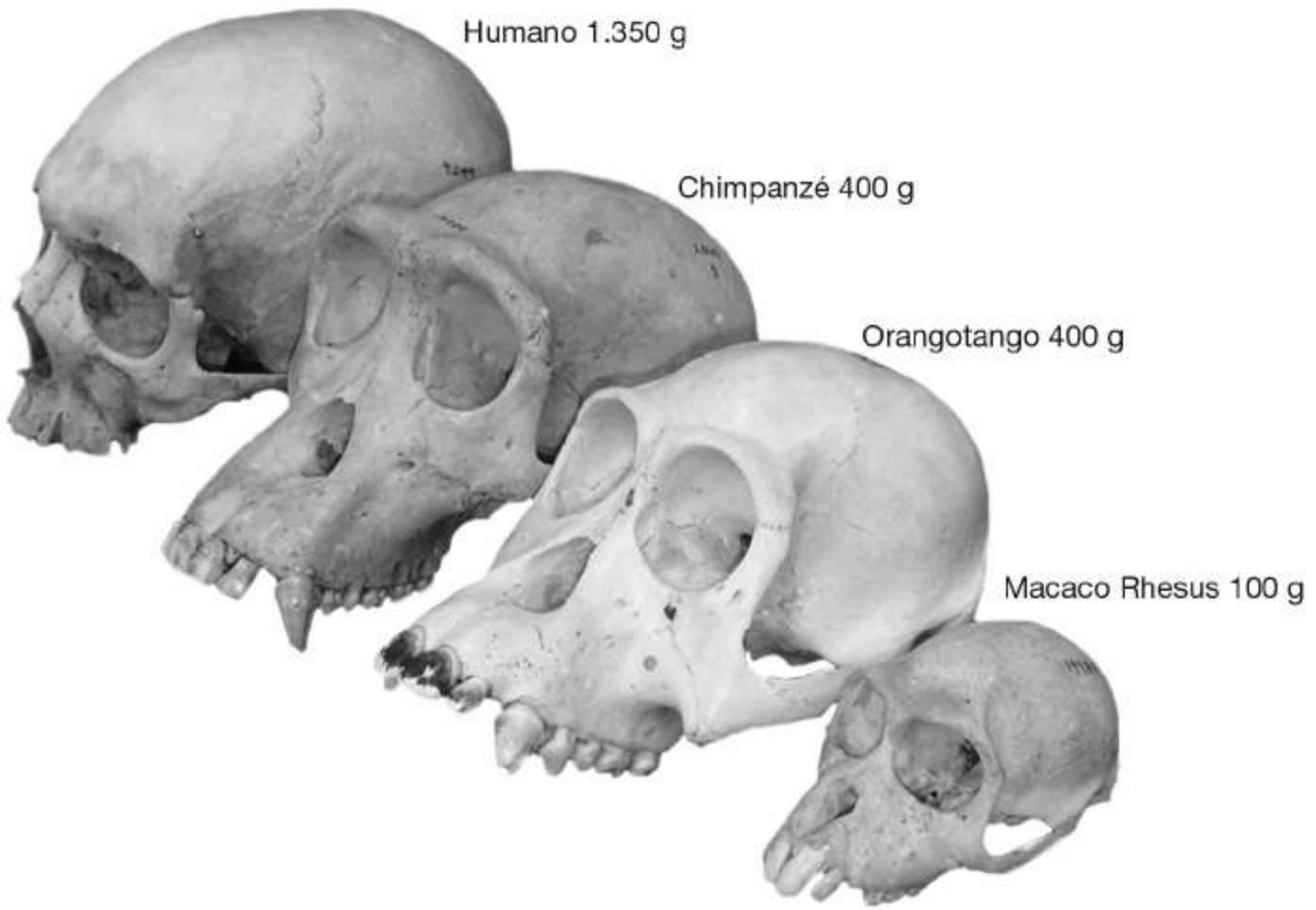


Figura 52.5 Aumento do volume endocraniano: evolução dos primatas.

O aumento da qualidade alimentar pode ser resultado tanto da composição da dieta quanto da modificação dos alimentos, por meio de técnicas de processamento ou cozimento. O consumo de carne animal, obtida pela caça, poderia ser um modo de suprir tal demanda. No entanto, para o sofisticado ato da caça, o cérebro já precisaria estar previamente bem desenvolvido, a fim de criar armas, delinear estratégias de emboscada e ataque às presas e se proteger contra eventuais investidas de predadores oportunistas. Seria estranho imaginar que a natureza promoveu um aumento encefálico no *Homo*, antecipando que o mesmo iria aumentar sua ingestão calórica. A lei evolutiva preconiza a adaptação, não a predição do futuro. Além disso, resta saber por que a evolução investiria em um crescimento cerebral ainda na vida fetal e na primeira infância, quando um crescimento cerebral nessa fase não confere qualquer vantagem de sobrevivência. O tempo de gestação nos seres humanos é mais breve que o de outras

espécies do mesmo porte, o que pareceu ser consequência inevitável para possibilitar o trabalho de parto, em função do rápido aumento do volume encefálico do feto. Ao nascer, as crias das diferentes espécies são muito mais independentes do cuidado materno quando comparadas aos humanos, cujo cérebro ainda não está completamente desenvolvido. Assim, não se espera que o maior volume cerebral ao nascimento tenha sido uma característica que conferisse vantagem de sobrevivência, mas isso deve ter ocorrido ao acaso, em um período propício, e o ser humano soube tirar proveito da mudança. Resta saber como era esse período propício e por que apenas o homem dentre os animais terrestres da época desenvolveu essa característica. Ao mesmo tempo, a expansão do cérebro requereu um aumento sustentado e coordenado de mudanças na expressão de inúmeros genes, incluindo genes atrelados que garantissem maior suprimento sanguíneo ao cérebro e que determinassem maior deposição de gordura no feto. No entanto, é difícil imaginar que mutações aleatórias tão sincronizadas poderiam ser capazes de explicar essas mudanças.

Uma vertente científica postula que os hominídeos fortuitamente descobriram e exploraram áreas de abundância alimentar, localizadas nas margens de grandes lagos, estuários e deltas de rios, além de áreas costeiras do sul e do leste africano. A disponibilidade de moluscos, crustáceos, ovos de aves, peixes e tartarugas, além de algas, garantiu um aporte nutricional rico, que não exigiu habilidades especiais para a sua obtenção, ou seja, não demandou um cérebro previamente expandido. A simples tarefa de obtenção de alimentos poderia também ser realizada por crianças, adolescentes, gestantes e indivíduos mais idosos, sem exigir qualquer atributo especial voltado à caça.

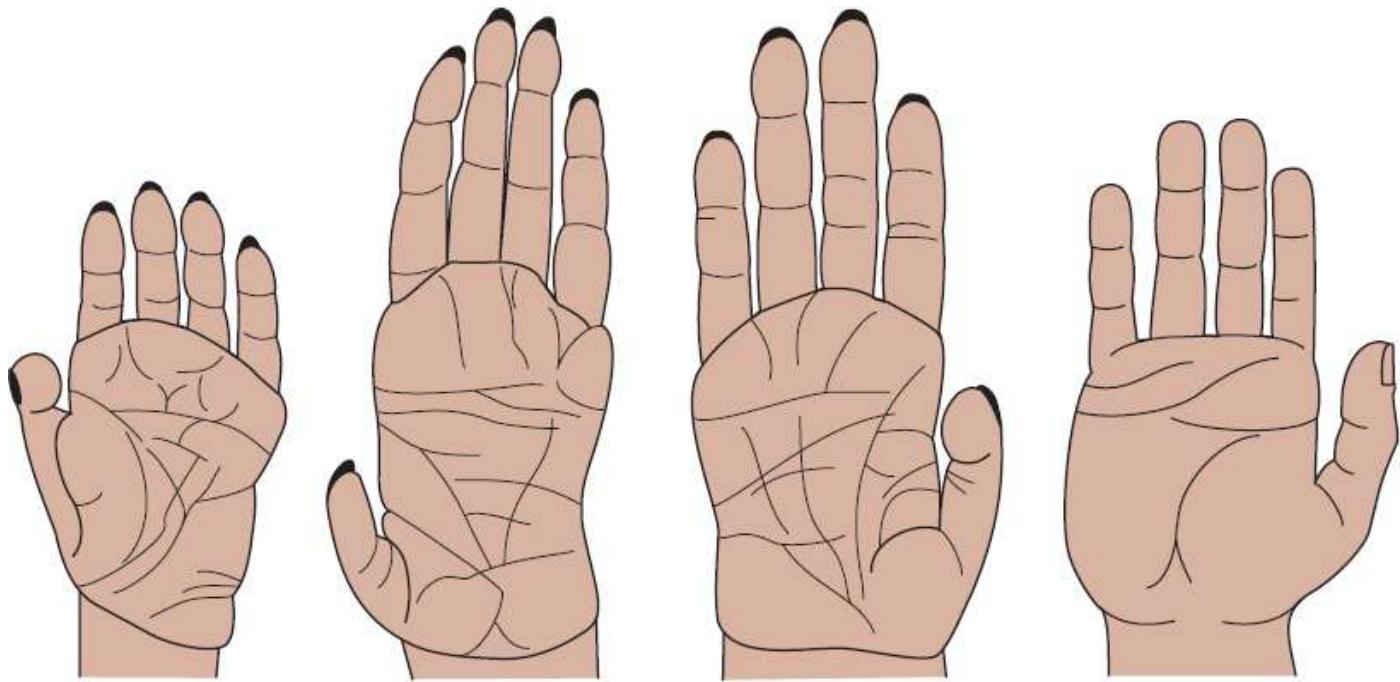


Figura 52.6 Evolução anatômica das mãos.

Sabe-se que as membranas celulares neuronais apresentam grande quantidade do ácido graxo poli-insaturado docosa-hexanoico (DHA). A gordura corporal é mais rica em DHA ao nascimento do que em qualquer outra época da vida, tornando o recém-nascido autossuficiente do nutriente por até três meses de vida, independente da qualidade e da quantidade de leite materno oferecido. Plantas terrestres não apresentam DHA e, exceto pelo tecido cerebral, a carne animal contém baixos níveis. Por outro lado, moluscos e peixes apresentam altas concentrações de DHA e seu precursor, o ácido eicosapentaenoico, e poderiam ter dado suporte suficiente aos primeiros hominídeos em contato com as áreas costeiras. Essa dieta abundante teria sido responsável por maior acúmulo de gordura e pela possibilidade de manter a expansão cerebral. Evidências fósseis comprovam a utilização desses recursos alimentares em sítios arqueológicos localizados na orla de lagos e mares.

Evolução anatômica e funcional da mão

A mão da maioria dos primatas é caracterizada por um polegar reduzido, em combinação com demais dedos longos e levemente curvos, próprios para se sustentar em árvores (Figura 52.6). Apesar dos hábitos bípedes dos primeiros hominídeos, eles

conservavam alguma curvatura dos ossos falangeanos e outras características esqueléticas associadas à capacidade de escalar e de se abrigar em árvores. Com o surgimento do *Homo habilis*, a mão se desenvolveu e desenvolveu a capacidade de agarrar e lançar objetos, como pedras, as quais eram utilizadas como armas, arremessadas contra adversários ou predadores, primordialmente como defesa, mas também com o objetivo de roubar carcaças de animais abatidos. Os machos com maiores habilidades manuais poderiam defender melhor a sua família e seriam mais aptos a obter alimento para as fêmeas, aumentando, assim, as chances de acasalamento e perpetuação dos genes que lhe conferiam tal destreza. As próprias fêmeas que conseguissem repelir ameaças com sua habilidade manual teriam maiores chances de transmitir esses traços à sua descendência, de modo que a seleção natural aperfeiçoou a destreza manual. A configuração da mão do homem moderno é mais volumosa e de ampla mobilidade, em decorrência do aumento do tecido muscular, com um polegar mais alongado e desenvolvido e em oposição aos demais dedos, agora encurtados e retificados, configuração que aumentou o poder de prensa e a destreza manual.

Muito se discute quanto à inexistência de garras na mão humana, característica comum aos animais que incluem a carne animal em seu repertório. Ao mesmo tempo, a presença de um aparato ungueal delicado do homem é comum aos herbívoros, dado que tem sido utilizado como justificativa para os defensores do vegetarianismo no homem moderno. Entretanto, em uma visão alternativa, devemos lembrar que a fabricação de armas e armadilhas sofisticadas foi um avanço tão grande para a humanidade, que tornou desnecessária a evolução de características manuais comuns aos carnívoros.

Evolução do trato gastrintestinal

Certas espécies de primatas apresentam tratos digestivos especializados em acomodar folhas de baixa qualidade nutricional e de difícil digestão, porém de ampla disponibilidade no *habitat*. Eles apresentam estômagos compartmentalizados, semelhantes aos dos mamíferos ruminantes, com câmaras de fermentação nas quais as bactérias simbióticas degradam a celulose para a geração de glicose. Os símios e os humanos apresentam, no entanto, um padrão anatômico bastante peculiar, caracterizado por uma câmara gástrica acídica simples e de menor tamanho, um intestino delgado um pouco mais curto em comparação ao dos herbívoros, porém muito maior em

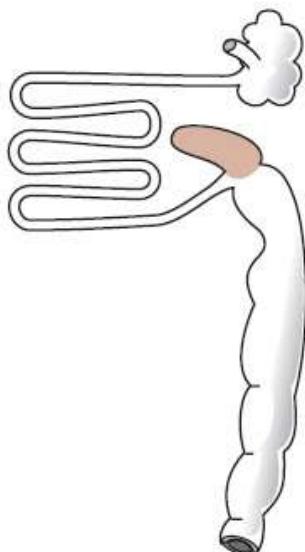
comparação ao dos carnívoros. Nas porções distais do intestino delgado multiplicam-se bactérias que modulam respostas metabólicas e podem interferir no controle do peso. As bactérias do grupo Firmicutes estão associadas à obesidade e se desenvolvem em indivíduos com dieta pobre em fibras e rica em gorduras. Por outro lado, o grupo de Bacteroidetes parece proteger contra o desenvolvimento da obesidade e de suas consequências metabólicas e está relacionado com dietas mais saudáveis. Além disso, os humanos apresentam um pequeno ceco apendiculado e um cólon com múltiplas saculações, padrão exclusivo de animais herbívoros. As bactérias localizadas no cólon promovem fermentação de fibras alimentares, gerando ácidos graxos voláteis de cadeia curta, que poderiam ser considerados como uma fonte calórica adicional, especialmente para os ancestrais do ser humano, com sua ingestão de fibras bem mais expressiva. O esôfago do homem é muito mais estreito do que o dos carnívoros e foi desenvolvido para pequenas porções alimentares, plenamente mastigadas e parcialmente digeridas pela secreção salivar. Ao se alimentar com rapidez e deglutar alimentos pouco mastigados, especialmente porções maiores de carne, é comum a sensação de desconforto retroesternal, o que não ocorre em animais carnívoros, que têm esôfagos mais largos e trato gastrintestinal pouco extenso e pouco sofisticado, com uma câmara gástrica proporcionalmente ampla, com grande poder acidificante e que mantém o pH em torno de um a dois, mesmo na presença de alimentos. Nos carnívoros, praticamente inexiste um ceco definido e o cólon é liso, sem saculações e relativamente curto (Figura 52.7).

Gorilas e orangotangos, que ingerem grande quantidade de folhas, têm intestino grosso extenso, que compreende cerca de metade de todo o comprimento do trato digestivo. Como a densidade energética desses alimentos é baixa, muito tempo é dedicado à alimentação. Os primatas gastam uma considerável quantidade de energia na busca por alimentos, a qual lhes consome cerca de 30% do seu dia. Como é praticamente inexistente o compartilhamento da dieta entre eles, e muito menos o armazenamento dos alimentos, eles dependem de si próprios para a obtenção dos nutrientes, tarefa realizada diariamente. Os chimpanzés são os símios com maior analogia genética ao homem, e são menores e mais ágeis, quando comparados com os gorilas. Além disso, eles consomem alimentos de mais fácil digestão e evitam plantas extremamente fibrosas. Sua dieta é primordialmente baseada em frutas (50%), folhas (25%), além de sementes e tuberos. As necessidades proteicas dos chimpanzés são

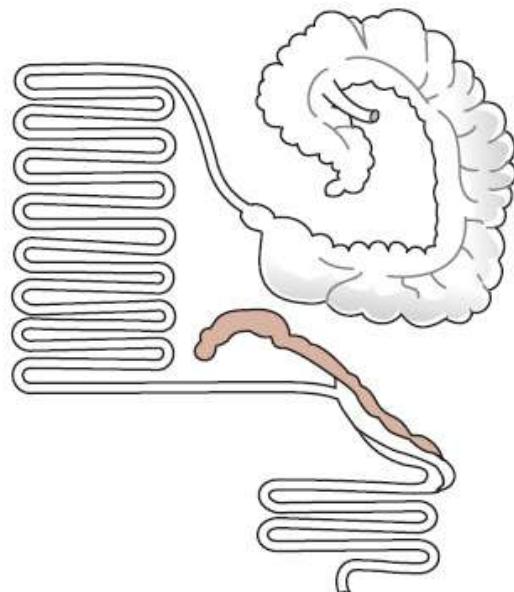
supridas em grande parte por oleaginosas, graças à habilidade de utilizar instrumentos para fragmentar os rígidos invólucros, além de insetos, como cupins e formigas, que são retirados de seus nichos com pequenos gravetos. Por vezes eles caçam e se alimentam de outros primatas, no entanto isso tem mais relação com defesa territorial, afirmação de poder, estabelecimento da hierarquia no bando e demonstração de atributos para atrair fêmeas para a cópula. Curiosamente, o fruto da caça é a única fonte alimentar que os chimpanzés compartilham com seu bando, indicando que não constitui fonte essencial à sua dieta. A barreira para o consumo de carne na vida selvagem, mais que qualquer limitação fisiológica ou de paladar, é a distribuição mais dispersa dos animais no meio ambiente e a grande dificuldade para sua obtenção. A demanda energética dispensada para a caça faz com que seu consumo seja limitado e corresponda a não mais que 6% da dieta anual do chimpanzé. A dieta diversificada dos chimpanzés é composta por cerca de 184 fontes vegetais diferentes e talvez se assemelhe à experimentada pelo *Homo sapiens*, mas é muito mais abundante quando comparada à do homem moderno. As frutas consumidas pelo chimpanzé dependem de maturação sazonal e encontram-se geograficamente mais dispersas, o que demanda maior locomoção diária em comparação com os gorilas. Dessa forma, quanto maior a demanda por nutrientes ricos e variados, maior o gasto energético para sua obtenção. Além disso, a melhor qualidade nutricional carrega um risco adicional no que diz respeito à competição com outras espécies, com frequentes lutas para obter e defender seu alimento.

A origem do homem evidencia características anatômicas de um ancestral primordialmente herbívoro. O tamanho total do intestino humano, contudo, modificou-se em comparação com o dos símios. A adoção de uma alimentação mais rica e de fácil absorção encurtou o cólon, alongou o intestino delgado e modificou o perfil do arcabouço costal em forma de funil dos hominídeos para a forma em barril dos humanos modernos. No homem, a dominância do intestino delgado, principal local de digestão e absorção, indica uma adaptação à dieta nutricionalmente mais densa e de melhor qualidade, quando comparada com a dos outros primatas. A utilização de fontes de alimento animal para garantir as necessidades diárias de proteínas e micronutrientes liberou espaço para os alimentos provindos de vegetais ricos em carboidratos, que fornecem glicose como combustível para um cérebro altamente exigente. Os macacos-capuchinhos apresentam um volume cerebral relativamente grande para seu porte e um

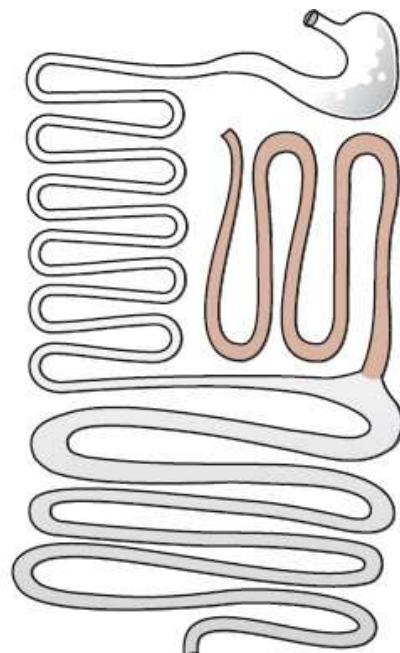
intestino menos alongado, e sua dieta é de alta qualidade, composta por insetos e ovos de pássaros. Já os macacos saltadores, com cérebros pequenos, têm longo intestino e se alimentam mais de folhas. Como o intestino é semelhante ao tecido cerebral, no que diz respeito ao dispêndio de energia, o seu encurtamento seria uma evolução natural com o objetivo de privilegiar a demanda cerebral. Infelizmente, com as técnicas atuais, não é possível determinar com exatidão o momento evolutivo em que ocorreram essas alterações, uma vez que as vísceras não se preservam.



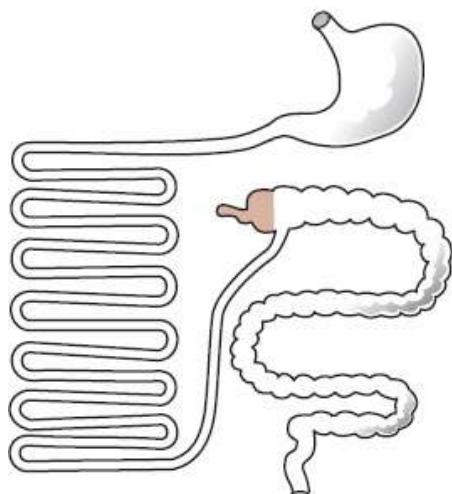
Gambá



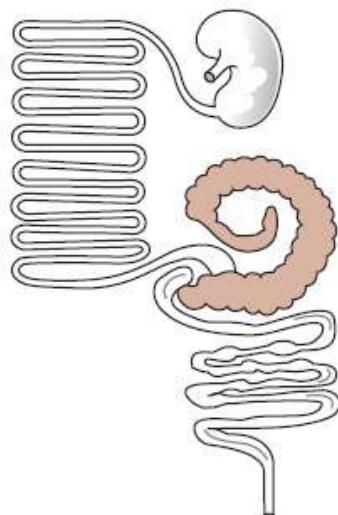
Canguru



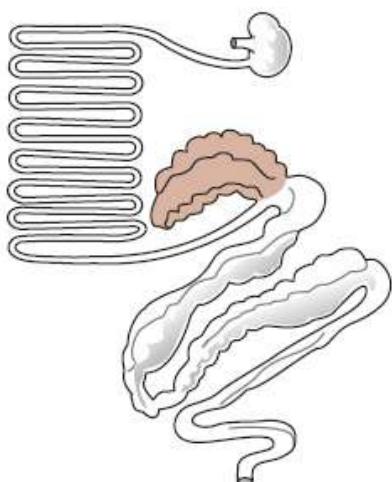
Coala



Humano



Coelho



Zebra

Figura 52.7 Evolução do trato gastrintestinal.

A cinética intestinal se refere ao padrão de movimento do produto ingerido, tanto de partículas como de líquidos, ao longo do trato digestivo. Curiosamente, apesar das variações anatômicas, os humanos compartilham com todos os símios um padrão cinético bastante semelhante. O trânsito médio total para o homem, frente a uma dieta altamente refinada, fica em torno de 2,6 dias. A introdução de fibra alimentar acelera a cinética intestinal. Dessa forma, frente a uma ingestão rica em fibras e, consequentemente, de menor densidade nutricional, a passagem mais rápida pelo trânsito intestinal possibilita alocar espaço para maior consumo alimentar e aumenta a necessidade de refeições mais frequentes.

Evolução da cavidade oral e do aparato mastigatório

Pode-se inferir tanto a qualidade como o padrão alimentar de determinada espécie pelas características dentárias. Não são raros os achados de hipoplasia linear do esmalte dentário em chimpanzés e outros primatas, decorrente de dieta rica em fibras, padrão semelhante identificado nas espécies de Australopitecos e Parantropos. No gênero *Homo*, a dentição se diferenciou por redução de molares, com bordas afiadas e uma delgada camada de esmalte, ou seja, um pouco menos adaptada ao consumo de vegetais muito fibrosos. No entanto, estudos que analisam o microdesgaste dentário e a quantificação no esmalte de isótopos estáveis de carbono indicaram dieta muito mais rica em fibras, se comparada à do homem moderno. O tamanho dos molares do *Homo erectus* (377 mm^2) era menor que o do *Australopithecus robustus* (588 mm^2) e do *Australopithecus boisei* (756 mm^2). Além disso, o *Homo erectus* demonstrava menor robustez mandibular e maior suavidade das curvas craniofaciais. Estudos demonstram que o consumo de alimentos mais amolecidos e a falta de adaptação a uma dieta processada determinam maior alongamento do crânio e menor área de fixação dentária, o que seria uma das explicações para a elevada prevalência atual de distúrbios ortodônticos nos seres humanos. Contudo, ainda temos uma dentição em nada semelhante aos carnívoros. Talvez o uso do fogo justifique a incongruência anatômica, aproximando o homem dos padrões herbívoros. Os pré-molares e molares no homem apresentam maior complexidade tridimensional, com acentuação de “picos e vales”, os

incisivos são largos e planos e os caninos são pequenos, não cônicos e não serrilhados, características de uma dentição herbívora. Além disso, o homem apresenta a mesma distribuição e o mesmo número de dentes que o chimpanzé, apesar dos hábitos alimentares atuais completamente distintos (Figura 52.8). A dentição de carnívoros, por sua vez, é mais espaçada para evitar o acúmulo de debris proteicos e a putrefação do esmalte. Os caninos dos símios, diferentemente do que muitos imaginam, não são indicativos de que se alimentem de fonte animal, mas constituem sim um instrumento de defesa contra predadores e agressores.

A mastigação no homem apresenta características peculiares à dos herbívoros, como a articulação temporomandibular acima da arcada molar inferior, menor ângulo de abertura mandibular, maior mobilidade lateral da mandíbula por ação da musculatura pterigoide medial e lateral e predominância da musculatura do masseter sobre a temporal. A própria musculatura mastigatória é composta predominantemente por fibras do tipo I, de menor geração de força, menor velocidade de contração, mas com maior resistência à fadiga, possibilitando um longo período de mastigação. Em contrapartida, nos carnívoros predominam as fibras do tipo II, que aumentam a velocidade e a potência da mordedura, porém tendem a fadigar rapidamente. A força exercida pela mastigação no homem, principalmente nos molares, é em torno de 70 kg, enquanto nos cães pode atingir até 160 kg.

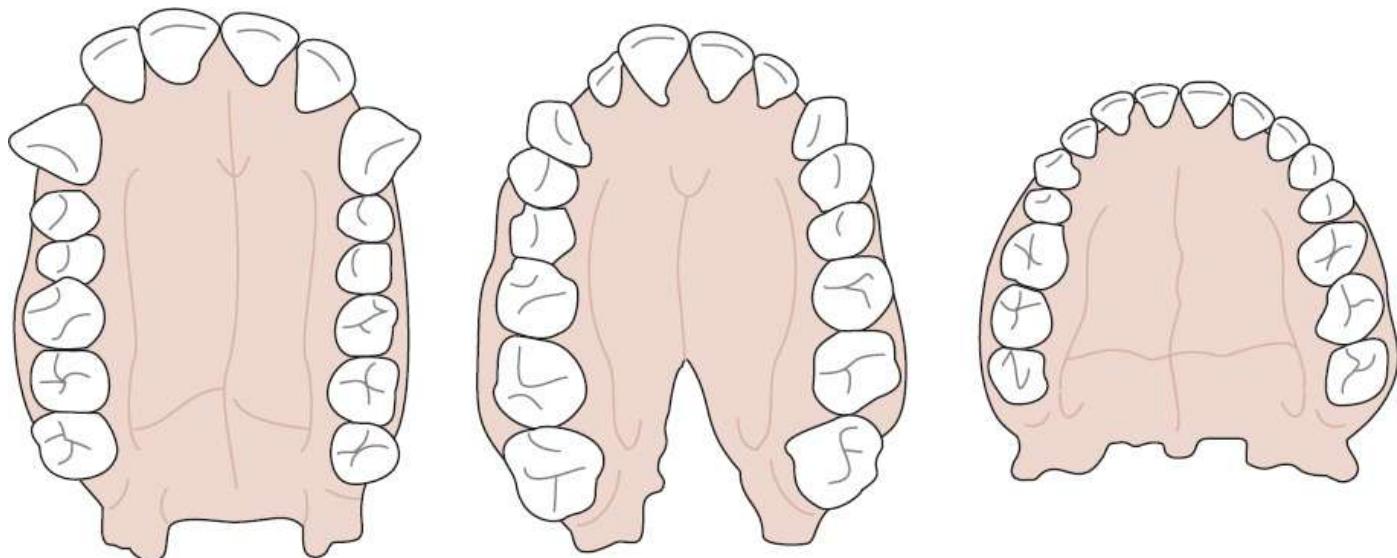


Figura 52.8 Evolução da dentição.

O alimento aquecido reduz o tempo de mastigação e consequentemente o gasto calórico exigido em seu aproveitamento. Os chimpanzés gastam ao menos 5 h por dia no processo de mastigação. O fato é que, nos dias de hoje, o homem consome alimentos tão processados e fáceis de digerir, que se suspeita que o rótulo de vários produtos alimentícios subestime o real impacto calórico, pois o dispêndio energético com a mastigação é praticamente suprimido. Alimentos muito fibrosos, por outro lado, demandam maior gasto energético com a mastigação e com o trânsito gastrintestinal e muitas vezes são denominados alimentos com “calorias negativas”.

Macronutrientes e a evolução humana

Os animais classificados como onívoros, na busca de uma dieta diversificada para suprir suas necessidades, acabam se expondo com mais frequência a alimentos que podem comprometer sua saúde. O ato de cozinhar, ainda que possa ter sido um evento do acaso, correspondeu a um gigantesco salto evolutivo para os humanos, pois expandiu a utilização das classes de alimentos, possibilitando variações ao processá-los e ao degradar eventuais substâncias tóxicas. Entretanto, foi justamente essa técnica que passou a ser deletéria ao homem moderno, na medida em que atenuou a termogênese prandial, aumentou a oferta de açúcares livres, degradou micronutrientes pela ação do calor e, finalmente, acrescentou gorduras adicionais ao alimento.

Quando analisamos os macacos saltadores, a gordura alimentar corresponde a 17% da ingestão calórica diária, o que é bem abaixo dos 30% que se recomenda atualmente para o homem, segundo o Departamento de Agricultura dos EUA (USDA). É de se imaginar que a dieta do hominídeos apresentava qualidade e conteúdo lipídico semelhantes às dos primatas. A análise de alimentos selvagens demonstra maiores concentrações dos ácidos graxos alfalinolênico (v-3) e linoleico (v-6), enquanto a dieta humana atual é rica em gorduras saturadas de fontes animais, óleos provindos de monocotiledôneas e gordura *trans*, hidrogenadas artificialmente. Nossa imunidade inata acaba sendo ativada pelo consumo dessas gorduras inapropriadas, visto que estimulam diretamente os receptores *Toll-4* da membrana celular, pois essas cadeias lipídicas retificadas se assemelham aos lipopolissacarídeos produzidos por bactérias patogênicas intestinais, acarretando um estado inflamatório crônico.

O colesterol apresenta funções essenciais, constituindo as membranas celulares, se

convertendo em esteroides sexuais e colecalciferol e formando ácidos biliares. Dessa forma, o organismo humano desenvolveu mecanismos para preservar o *pool* de colesterol corporal por meio do aumento da capacidade de síntese hepática, além de um eficiente mecanismo de reabsorção ileal, denominado ciclo êntero-hepático. Na era paleolítica, poucos alimentos contendo colesterol estavam disponíveis, além do efeito hipolipemiante das fibras alimentares, por aumento da sua excreção. Um estudo avaliou o comportamento do perfil lipídico em indivíduos submetidos, por duas semanas, a uma dieta similar à paleolítica, com maior volume de fibras. No final do estudo observou-se redução do colesterol, semelhante ao efeito das estatinas de primeira geração, e a perda de ácidos biliares alcançou 1 g ao dia, valor cerca de quatro vezes superior ao da dieta-controle. Os achados sugerem que no *Homo* os níveis séricos de colesterol deviam ser muito inferiores aos do homem moderno, principalmente em decorrência do uso excessivo de carne animal. Segundo levantamentos do censo norte-americano, a média anual de consumo de carne vermelha por adulto aumentou de 45 kg em 1909 para 84 kg em 2012. Um estudo prospectivo com mais de meio milhão de indivíduos, publicado em 2009, demonstrou mortalidade crescente quanto maior for a quantidade de carne vermelha da dieta, relação que aumenta quanto maior for o processamento da mesma.

Em relação às proteínas, observamos que mesmo os símios de grande porte são capazes de garantir seu suprimento proteico com uma dieta rica em vegetais, sementes e leguminosas e irrigúrias quantidades de insetos e larvas. Apesar de a proteína da carne apresentar uma taxa de digestão da ordem de 98%, enquanto a de vegetais é de 90%, sabemos que os vegetais selvagens apresentam maior conteúdo de proteínas em relação aos cultivados, inclusive muitas espécies de flores podem ter quase 25% de seu conteúdo representado por proteínas. Porém, um homem adulto teria que ingerir mais de 10 kg de vegetais ao dia para suprir sua demanda diária de proteína, dificuldade que certamente foi amenizada pela introdução da proteína animal em sua dieta, ainda que por isso os vegetais tenham permanecido predominantes. Embora os vegetais apresentem deficiência em um ou mais aminoácidos, a grande diversidade de alimentos entre os primatas teria sido responsável por garantir a plenitude de aminoácidos necessários. Algumas substâncias presentes em vegetais, como o tanino, dificultam o aproveitamento das proteínas. Provavelmente, essa é a razão pela qual a saliva de humanos e primatas é rica em prolina, aminoácido capaz de se ligar ao tanino e reduzir

seu efeito de interferência na absorção de nutrientes.

Se, por um lado, o cozimento da carne aumenta a ativação de receptores umami nas papilas da língua, tornando o paladar mais prazeroso, por outro gera aminas heterocíclicas, com ação carcinógena. O consumo de proteínas animais fornece substrato de bases purínicas, que são degradadas em ácido úrico pela xantino-oxidase, enzima que tem o potencial de induzir aumento da proliferação e da captação de gordura pelos adipócitos, além de estimular a síntese de radicais superóxido.

Estudos de ossadas de neandertais mostram que sua alimentação era baseada principalmente em carne animal. Tal fonte poderia até garantir o aporte calórico de que precisavam; no entanto, também é necessário um balanço nutricional adequado, com carboidratos, vitaminas e minerais. As evidências dentárias e ósseas mostram que era ruim o estado nutricional dos neandertais. Recentemente, um estudo etnográfico com 229 sociedades que ainda vivem da caça e da coleta de alimentos possibilitou a construção de um modelo matemático, correlacionando a latitude onde vivem essas populações e o consumo de carne animal, e quantificou a geração de ácidos endógenos. Nas latitudes maiores, incluindo as regiões de clima temperado e de tundra, evidenciou-se um aumento no consumo de carne animal e também na geração de ácidos orgânicos. Esses dados corroboram a teoria de que a dieta paleolítica do homem gerava menos radicais ácidos e mais radicais alcalinos, pela predominância de fontes vegetais sobre as animais.

Uma abordagem interessante da dieta paleolítica envolve a análise de fezes fossilizadas (coprólitos) do gênero *Homo*. A análise de coprólitos e sua datação tem possibilitado estabelecer, ao menos parcialmente, o conteúdo da dieta de diferentes espécies e suas mudanças ao longo do tempo. Na era paleolítica estimou-se um consumo diário de fibras da ordem de 130 gramas, bem acima dos 35 gramas atualmente recomendados. Dennis Burkitt, o mesmo que deu nome ao linfoma, e seu colega Hugh Trowell foram pioneiros no estudo de coprólitos na África oriental e estabeleceram os benefícios do consumo de fibras para o homem em meados da década de 1960. Seu interesse pelo assunto nasceu da observação de que nativos de Uganda, quando comparados aos colonizadores ingleses, apresentavam menos ocorrências de doenças cardiovasculares e neoplasias.

Do ponto de vista de sobrevivência, faz sentido uma dieta com maior teor de fibras.

Um elevado consumo de carne e um baixo teor de fibras acentuam o odor fecal, razão pela qual diversos carnívoros cobrem seus excrementos para não atrair competidores, o que não se observa nos herbívoros. Não existe razão para assumir que o trato gastrintestinal dos humanos tenha diferido muito em sua habilidade de lidar com fibras em um período tão curto de nossa evolução, desde a era paleolítica até os dias atuais. Existem, inclusive, algumas tribos rurais africanas, como por exemplo a !Kung, com ingestão diária de fibras próxima a 90 gramas.

Além de verduras e grãos integros, são importante fonte de fibras as frutas, especialmente as selvagens, que, além de mais fibras, contêm mais micronutrientes, mais sementes e menos açúcares que as cultivadas e se mostram ainda mais distintas das frutas derivadas de técnicas de “aperfeiçoamento genético”. O teor de açúcares também diverge e predominam as hexoses nas frutas selvagens, enquanto as cultivadas são ricas em sacarose. A preferência por alimentos ricos em açúcar, principalmente encontrado em frutas maduras, é compartilhada por todos os primatas, especialmente as fêmeas em idade reprodutiva. Obviamente, uma dieta que contenha frutas e fontes de carboidratos complexos é essencial para uma boa saúde, e não se esperaria que o homem apresentasse diversas cópias do gene da amilase e, ao mesmo tempo, o cérebro fosse tão vulnerável à exigência de glicose, se o carboidrato não fizesse parte expressiva de nossa alimentação. O tecido cerebral constitui uma exceção dentre as diversas células de nosso organismo pela sua capacidade de captação de glicose independente da insulina.

Quando se trata de carboidratos na dieta e sua implicação para a saúde nos dias atuais, o que realmente importa são a velocidade e o aporte de entrada dos açúcares simples em nosso organismo, referidos respectivamente como índice e carga glicêmica. A própria ação do hormônio incretínico peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), produzido somente nas porções distais do intestino delgado, já respalda a importância da alimentação rica em fibras e com grãos pouco processados, que era a realidade de nossos antepassados.

Micronutrientes e a evolução humana

A baixa ingestão de micronutrientes é causa de uma série de doenças. Nem sempre o excesso de calorias é acompanhado de boa qualidade nutricional, como se observa hoje

na alimentação comum no Ocidente. Uma dieta rica em frutas e vegetais parece exercer um papel protetor contra infecções, doenças cardiovasculares, neoplasias e doenças degenerativas. Na vida selvagem, os primatas têm hábitos predominantemente herbívoros, e a pequena quantidade de proteína animal é originada, na maioria das vezes, de insetos, flores, sementes e oleaginosas. O consumo estimado de vitaminas e sais minerais pelos primatas é incrivelmente superior às recomendações atuais para o homem. Em razão da grande similaridade biológica do homem com os grandes símios, é lógico imaginar que as necessidades orgânicas de micronutrientes sejam semelhantes. No entanto, os homens modernos ingerem quantidades aquém das ideais, segundo as recomendações das agências de saúde. Vegetais foliáceos selvagens, consumidos pelos indígenas norte-americanos da tribo Hopi, mostraram um conteúdo de micronutrientes e minerais mais expressivo do que os cultivados em fazendas do oeste norte-americano. Além disso, os insetos, que ainda hoje fazem parte da dieta de inúmeras populações, constituem fontes mais abundantes de ferro, de zinco e de vitaminas do complexo B, se comparados à carne de vaca, aves e peixes.

Se considerarmos a dieta do homem paleolítico, estima-se que a ingestão diária de sódio era em torno de 29 mEq e a de potássio, em torno de 280 mEq, muito diferente se comparada à do homem atual, que é de 300 e 80 mEq, respectivamente. Sabe-se, também, que a excreção urinária de cálcio apresenta correlação positiva à de sódio. Os vegetais e as frutas são as principais fontes de álcalis, pela geração de bicarbonato de potássio, após metabolismo de ânions orgânicos, como o citrato de potássio e o maleato de potássio. Em compensação, os alimentos animais aumentam a geração de elementos ácidos, incluindo o ácido úrico, derivado das bases purínicas, e o ácido sulfúrico, proveniente do catabolismo de aminoácidos sulfurados. O excesso de proteínas animais e a carência de vegetais e frutas leva a um quadro de acidose metabólica crônica, que, no entanto, é discreta, nem sempre ultrapassa os limites laboratoriais da normalidade, mas está associada a um declínio progressivo de massa óssea. Em humanos, a infusão crônica de substâncias ácidas aumentou a excreção urinária de hidroxiprolina, reduziu os níveis de osteocalcina e comprometeu a formação da matriz óssea. A suplementação exógena de citrato de potássio e bicarbonato foi capaz, no entanto, de reduzir a excreção urinária de cálcio, além de aumentar a secreção de hormônio de crescimento e prevenir a perda de massa muscular, também induzidas pela acidose.

A vitamina C é de suma importância para a saúde do homem. A maioria dos

mamíferos é capaz de sintetizar seu próprio ácido ascórbico pela ação da enzima L-gulonolactona oxidase, com exceção do homem, dos primatas e de alguns poucos mamíferos, que não possuem tal enzima. Não deve ser coincidência o fato de que todas as espécies com deficiência dessa enzima sejam predominantemente herbívoras e, dessa forma, dependam essencialmente da ingestão alimentar para suprir as necessidades diárias dessa vitamina. Estudos científicos comprovam que as frutas selvagens são superiores às cultivadas na concentração de vitamina C. Estima-se que os gorilas consumam aproximadamente 4 g de ácido ascórbico ao dia, fração bem maior do que a recomendada atualmente para o homem. Não se sabe se a maior ingestão de vitaminas tem algum benefício fisiológico adicional ou se é apenas uma consequência do seu padrão de dieta. Os micronutrientes, entretanto, tornam-se mais escassos à medida que aumentamos o processamento dos alimentos. Apesar do grande consumo atual de complexos vitamínicos e suplementos alimentares, sabe-se que os nutrientes advindos de frutas e vegetais encontram-se inseridos em matriz orgânica natural, capaz de exercer efeitos ativadores das vitaminas em nosso organismo.

Em relação ao cálcio, os derivados lácteos constituem a principal fonte alimentar na atualidade. O homem moderno, salvo algumas exceções, adaptou-se ao consumo de derivados de leite, por meio da persistência da expressão do gene da lactase na vida adulta, o que não se observa em outros primatas. Por outro lado, os vegetais de folhas escuras devem ter constituído importante fonte de cálcio na era paleolítica, além de espinhos de pequenos peixes, de caramujos jovens e moluscos captadores de resíduos de carbonato de cálcio dos oceanos. Além disso, existe competição entre cálcio e ferro pelos transportadores da mucosa intestinal, o que faz com que fontes animais em excesso interfiram em parte na absorção do cálcio, razão que talvez explique a maior necessidade de cálcio nas populações modernas e a menor ocorrência de osteoporose em tribos Bantus centro-africanas, com dietas predominantemente vegetarianas.

O ferro, importante em diversas reações enzimáticas e na geração de hemoglobina, encontra-se em maior quantidade em insetos do que em carne animal. Dessa forma não observamos deficiência de ferro em símios que vivem em seus *habitats* normais. No estudo de Framingham observou-se uma correlação muito maior entre doença cardiovascular e excesso de ferro, quando foram comparados esses casos aos de déficit de ferro.

Outro micronutriente crucial para o desenvolvimento cerebral pleno é o iodo, abundante em áreas litorâneas. A deficiência de iodo pode causar retardo mental e infertilidade, que no passado seriam limitantes para a sobrevivência humana. A deficiência de iodo, pela distância de áreas litorâneas, poderia inclusive ter contribuído para a estagnação intelectual, culminando na extinção dos neandertais. Analisando os estudos de construção de feições neandertais, percebe-se que se assemelham bastante aos portadores de cretinismo decorrente da deficiência tireoidiana congênita, e, como as vísceras não se preservam, resta a teoria de que os neandertais apresentassem elevada frequência de bôcio por deficiência de iodo. Esse fato corrobora outra teoria, já discutida anteriormente, da influência dos recursos litorâneos na evolução do cérebro humano. Muitos vegetais são potencialmente bociogênicos, pela interferência com a absorção de iodo, o que demonstra que dietas vegetarianas exclusivas poderiam ter tido um efeito desastroso em termos evolutivos.

Em estudos com diversas tribos africanas em 1935, o Dr. Weston White encontrou o melhor estado nutricional na tribo Dinkas, que habitava a margem oeste do Nilo sudanês, com uma dieta que incluía muitos vegetais, cereais integrais e peixe.

Considerações finais

A abordagem da alimentação humana do ponto de vista evolucionista é uma ferramenta importante na elucidação das causas da epidemia moderna de obesidade e no delineamento de estratégias no seu combate. Fica evidente, no entanto, que a reconstrução do meio ambiente no qual nossa genética foi moldada é praticamente impossível. No entanto, muitos dos hábitos alimentares que garantiram a sobrevivência de nossos ancestrais já não se fazem necessários. Se, por um lado, não enfrentamos maiores riscos e nem a competição com grandes predadores pela obtenção de carne animal, também não carecemos de fontes proteicas alternativas ou de gordura capaz de suprir nossa demanda calórica. Outra questão importante é o papel que o alimento exerce como fonte de prazer, ainda mais com o estresse da sociedade, e como importante protagonista nas relações sociais e familiares. Os receptores umami nas papilas da língua aguçam o cérebro para paladares proteicos, o sistema endocanabinoide perpetua a busca por alimentos gordurosos, enquanto a descarga serotoninérgica nos núcleos hipotalâmicos garante prazer inebriante com os açúcares

simples. Nossos antepassados aprenderam a apreciar tais alimentos justamente por serem escassos e apesar de demandarem esforço físico em sua obtenção e envolverem o risco de enfrentar competidores.

É difícil não imaginar que, ao longo dos grandes fluxos migratórios dos humanos na era neolítica, não tenham ocorrido inúmeras adaptações genéticas às novas fontes alimentares encontradas. Assim sendo, falar em dieta “ideal” em termos globais pode ser inadequado, uma vez que não se levariam em conta as peculiaridades da origem de cada comunidade. Essa abordagem torna-se ainda mais complexa quando analisamos os efeitos da enorme e relativamente recente miscigenação dos povos. Alguns aspectos da alimentação podem ser considerados universais, como a necessidade de incluir fibras na dieta e os benefícios oferecidos pelo consumo de vegetais e frutas. Fontes de carboidratos não processadas certamente são mais benéficas que as processadas. A proteína de leguminosas, cogumelos, peixes ou até de insetos, para quem apreciar, é mais saudável que a de aves, suínos e bovinos submetidos a rações. Gorduras monoinsaturadas e poli-insaturadas causam menos transtornos que as gorduras saturadas e *trans*. Com tantas variáveis em jogo, quando se trata de alimentação é meramente impossível atestar, com certeza, o efeito isolado de determinado micro ou macronutriente. No mundo atual, intensamente industrializado e com a introdução de alimentos processados e com diferentes aditivos artificiais, fica difícil estabelecer as consequências crônicas dessas novas substâncias. Estes, por sua vez, podem sobrepujar o mecanismo de saciedade sensório-específica, e levar ao hiperconsumo dos produtos industrializados, aos quais o organismo não desenvolveu ainda mecanismos de defesa.

Finalmente, precisamos aceitar que muitos dos nossos hábitos alimentares foram criados com o intuito de sobreviver a uma realidade diferente da que estamos vivendo. As escolhas e preferências alimentares foram uma solução evolucionária para aquela época específica. Se insistirmos em manter o mesmo padrão dietético e um estilo de vida cada vez mais sedentário, até que tenhamos opções farmacológicas mais abrangentes, nos restarão apenas dois caminhos a seguir: deixar que a lei da natureza exerça seu papel de extinguir os indivíduos menos adaptados, o que de certa forma, já vem ocorrendo, ou modificar nosso organismo frente a uma alimentação excessiva de calorias e pobre em micronutrientes, por meio da redução do volume gástrico, do encurtamento intestinal e da reposição artificial de fibras e complexos vitamínicos, que também já vem ocorrendo.

Bibliografia recomendada

- Aiello LC, Wells JCK. Energetics and the evolution of the genus *Homo*. *Annu Rev Anthropol.* 2002; 31:323-38.
- Aiello LC, Wheeler P. The expensive tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human and primate evolution. *Curr Anthropol.* 1995; 36:199-221.
- Ambrose SH. Paleolithic technology and human evolution. *Science.* 2001; 291:1748-53.
- Armelagos GJ. Brain evolution, the determinates of food choice, and the omnivore's dilemma. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014; 54:1330-41.
- Balter M. Evolutionary genetics: are humans still evolving? *Science.* 2005; 309:234-7.
- Bellisari A. Evolutionary origins of obesity. *Obes Rev.* 2008; 9:165-80.
- Bogin B, Rios L. Rapid morphological change in living humans: implications for modern human origins. *Comp Biochem Phys.* 2003; 136:71-84.
- Cunnane SC, Crawford MA. Survival of the fattest: fat babies were the key to evolution of the large human brain. *Comp Biochem Phys.* 2003; 136:17-26.
- Diamond J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature.* 2002; 418:700-7.
- Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med.* 1985; 312:283.
- Farooqi IS, O'Railly S. Genetic factors in human obesity. *Obes Rev.* 2007; 8(Supp 1):37-40.
- Frassetto L, Morris RC, Sellmeyer DE *et al.* Diet, evolution and aging. *Eur J Nutr.* 2001; 40:200-13.
- Gibbons A. Food for thought. *Science.* 2007; 316:1558-60.
- Larsen CS. Animal source foods and human health during evolution. *J Nutr.* 2003; 133:3893S-7S.
- Leonard WR, Robertson ML. Comparative primate energetics and hominid evolution. *Am J Phys Anthropol.* 1997; 102:265-81.
- Leonard WR, Robertson ML, Snodgrass JJ *et al.* Metabolic correlates of hominid brain evolution. *Comp Biochem Phys.* 2003; 136:5-15.
- Leonard WR, Snodgrass JJ, Robertson ML. Effects of brain evolution on human nutrition and metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2007; 27:311-27.
- Milton K. Nutritional characteristics of wild primate foods: Do the diets of our closest living relatives have lessons for us. *Nutrition* 1999; 15:488-98.
- Milton K. Back to basics: why foods of wild primates have relevance for modern

- human health. *Nutrition*. 2000; 16:480-3.
- Milton K. The critical role played by animal source foods in human (*Homo*) evolution. *J Nutr*. 2003; 133:3886S-92S.
- Milton K. Micronutrient intakes of wild primates: are humans different? *Comp Biochem Physiol*. 2003; 136:47-59.
- Milton K. Hunter-gatherer diets – A different perspective. *Am J Clin Nutr*. 2007; 71:665-7.
- Prentice AM, Hennig BJ, Fulford AJ. Evolutionary origins of the obesity epidemic natural selection of thrifty genes or genetic drift following predation release? *Int J Obes*. 2008; 32:1607-10.
- Reynolds SC. Mammalian body size changes and Plio-Pleistocene environmental shifts implications for understanding hominin evolution in eastern and southern Africa. *J Hum Evol*. 2007; 53:528-48.
- Ruff CB, Trinhaus E, Holliday TW. Body mass and encephalization in Pleistocene *homo*. *Nature*. 1997; 387:173-6.
- Sankaraman S, Mallick S, Dannemann *Met al*. The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day human. *Nature*. 2014; 507:354-57.
- Santos JL, Saus E, Smalley SV *et al*. Copy number polymorphism of the salivary amylase gene: implications in human nutrition research. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2012; 5:117-31.
- Sinha R, Cross AJ, Graubard B *et al*. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med*. 2009; 69:562-71.
- Sponheimer M, Passey BH, de Ruiter DJ *et al*. Isotopic evidence for dietary variability in the early hominin *Paranthropus robustus*. *Science*. 2006; 314:980-2.
- Ströhle A, Hahn A, Sebastian A. Latitude, local ecology, and hunter-gatherer dietary acid load: implications from evolutionary ecology. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92:940-5.
- Teaford MF, Ungar PS. Diet and the evolution of the earliest human ancestors. *Proc Natl Acad Sci EUA*. 2000; 97:13506-11.
- Verginelli F, Aru F, Battista P *et al*. Nutrigenetics in the light of human evolution. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2009; 2:91-102.
- Wrangham R, Conklin-Brittain NL. Cooking as a biological trait. *Com Biochem Phys*. 2003; 136:35-46.
- Wrangham R. The evolution of human nutrition. *Curr Biol*. 2013; 23:R354-5.

Redução da Densidade Energética no Tratamento da Obesidade no Adulto

Zuleika Salles Cozzi Halpern e Mariana del Bosco Rodrigues

Introdução

A obesidade pode ser conceituada como uma condição de acúmulo anormal ou excessivo de gordura no organismo, resultado de um balanço energético positivo. Os fatores comportamentais e biológicos que contribuem para este balanço e para a regulação dos estoques de energia do corpo são influenciados por uma suscetibilidade individual e por fatores hormonais, culturais e genéticos.

A adequação da ingestão calórica e o incremento da atividade física são estratégias fundamentais para o ajuste do peso corporal. O aconselhamento baseado nos conceitos de “coma pouco” pode, entretanto, resultar em insatisfação e sensação de fome.

O interesse em pesquisar elementos que possam contribuir para a diminuição do balanço energético torna possível o surgimento de novas estratégias para a dietoterapia. Podemos, por exemplo, destacar alguns resultados obtidos com relação à dieta de baixo índice glicêmico ou ao aumento do consumo de ômega 3, ou mesmo ao aumento do consumo de cálcio, entre outras estratégias promissoras que são cada vez mais investigadas. Recentemente, uma série de estudos vem corroborando a hipótese de que as dietas de baixa densidade energética estão associadas ao menor consumo energético diário, à perda de peso e à melhor qualidade de vida. De maneira geral, para diminuir a densidade energética da dieta, deve-se encorajar o consumo de alimentos ricos em água e fibras, além de reduzir o consumo de alimentos ricos em gordura.

A ideia de que uma dieta de baixa densidade energética pode ser facilmente incorporada ao dia a dia baseia-se na capacidade que esta tem de diminuir o consumo de calorias sem reduzir o volume de alimentos ingeridos, o que, consequentemente, evita as sensações de fome e privação.

A utilização da dieta de baixa densidade energética como ferramenta terapêutica para o tratamento da obesidade, com o objetivo de reduzir o consumo calórico em um plano individualizado e que respeite as preferências individuais, é consistente com a recomendação dos guias alimentares.

Em 2003, o comitê da FAO/OMS reportou que o nível de evidência da relação entre a densidade energética dos alimentos e o peso corporal é classificado como convincente. Em sua primeira diretriz, o guia alimentar para a população brasileira – os alimentos saudáveis e as refeições – atesta que uma nutrição saudável contribui para proteger contra as doenças crônicas não transmissíveis, e que a baixa concentração energética é uma das estratégias para a prevenção do excesso de peso e da obesidade.

Além disso, vale destacar que os alimentos de baixa densidade energética são mais caros do que os compostos por cereais refinados, açúcar e gordura de adição. Dessa maneira, há a necessidade de se adequarem as políticas públicas com o intuito de favorecer o acesso a tais alimentos.

Balanço energético e nutrientes

A termodinâmica é o fator determinante da gênese da obesidade, e o foco do tratamento é favorecer o balanço energético negativo. Entretanto, a obesidade envolve alterações genéticas, bioquímicas e metabólicas, e as evidências, embora controversas, indicam que a composição da dieta poderia, em maior ou menor grau, modular a suscetibilidade para o acúmulo de energia.

Existem evidências de que as características dos alimentos, tais como os conteúdos de macronutrientes, micronutrientes, de água, além do peso ou do volume, são importantes na regulação da ingestão alimentar. É interessante notar que, de tempos em tempos, um macronutriente é citado como especialmente importante em tal regulação, e se desenvolve uma série de estudos com o intuito de avaliar o impacto dessas diferentes modulações dietéticas no apetite e na perda de peso.

Estudos recentes sugerem que o peso ou o volume da dieta parece ser determinante para a regulação da ingestão, não só por favorecer o balanço energético negativo, mas também por possibilitar maior consumo quantitativo e, consequentemente, garantir a saciedade.

► Densidade energética

O consumo energético não é diretamente relacionado com o peso dos alimentos. A energia provém dos macronutrientes (carboidrato, proteína, lipídio) e do álcool. A densidade energética é um conceito relativo ao total de energia (calorias) contido em determinada quantidade de alimento, representado pelo número de quilocalorias por grama (kcal/g). Tal valor é influenciado pela quantidade de água e pela composição de macronutrientes do alimento em questão. A gordura, com 9 kcal/g, tem maior interferência na densidade energética do que o álcool, o qual contribui com 7 kcal/g, e do que os carboidratos e as proteínas, que contêm 4 kcal/g. Por aumentar o peso do alimento, a quantidade de água também influencia, mas sem contribuir com a energia, deste modo, quanto maior a quantidade de água, menor a densidade energética. As fibras e frações indigeríveis do alimento também contribuem para a diminuição desta densidade.

$$\text{Densidade energética} = \frac{\text{kcal}}{\text{(carboidrato + proteína + gordura + álcool)}} \text{ g}$$
$$\text{(carboidrato + proteína + gordura + álcool + água + frações indigeríveis)}$$

Na prática, ela representa a energia que é metabolizada no organismo pelo peso do alimento. Portanto, dietas com baixa densidade energética proveem menos calorias por grama de alimento que as de alta densidade.

Ensaios controlados em laboratório indicam que o volume de alimento consumido em determinado período de tempo tende a ser constante, enquanto o aporte calórico tende a variar. Sendo assim, se um indivíduo consome uma quantidade constante de alimento, uma pequena mudança nas escolhas, com um decréscimo na densidade energética, teria um relevante impacto para a adequação do peso corporal.

Para entender a interferência da densidade energética no ajuste ponderal, tomemos como exemplo um indivíduo que consome em média 1.200 g de alimento por dia, com uma densidade energética média de 1,8 kcal/g, totalizando 2.160 kcal (Figura 53.1). Uma pequena diminuição de 0,1 kcal/g nesta densidade reduziria o consumo em 120 kcal por dia, o que resultaria em uma perda de 120 g por semana.

Partindo dos resultados de estudos em laboratório, nos quais foi identificado que a redução na densidade energética da dieta levaria à diminuição no consumo calórico total, Ledikwe *et al.*, em um estudo epidemiológico com uma amostra representativa de norte-americanos ($n = 7.353$), identificaram que os indivíduos que consomem uma dieta de baixa densidade energética tendem a consumir maior volume de alimentos e, ainda assim, apresentam menor consumo calórico. Os mesmos autores identificaram também que os indivíduos magros, em comparação com os obesos, têm maior consumo de alimentos de baixa densidade energética.

Ainda na população norte-americana, Savage *et al.*, em estudo longitudinal de 6 anos de duração com 186 mulheres, avaliaram a associação entre a densidade energética da dieta consumida e a variação do peso corporal. Os autores observaram que o padrão de consumo não tende a mudar em decorrência do tempo e, ainda, que houve uma associação positiva entre a densidade energética e o aumento do índice de massa corporal (IMC). O estudo também demonstrou que as mulheres que seguem uma dieta de maior densidade energética, de fato, consomem mais doces, cereais refinados e frituras, enquanto as mulheres com dieta de baixa densidade energética fazem a maior parte das refeições à mesa, com maior consumo de alimentos naturais e menor frequência de lanches na frente da TV.

1.200 g de alimento

- Densidade energética: 1,8 kcal/g
- Energia total: 2.160 kcal

1.200 g de alimento

- Densidade energética: 1,7 kcal/g
- Energia total: 2.040 kcal
- Déficit 120 kcal/dia
- Emagrecimento de 120 g/semana

Figura 53.1 Esquema representativo da contribuição da diminuição da densidade energética para a perda de peso.

Em um estudo prospectivo com os dados de mais de 50 mil mulheres norte-americanas do Nurses Health Study, Bes-Rastrollo *et al.* identificaram uma correlação positiva entre a dieta de alta densidade energética e o consumo de gordura saturada, gordura trans, carboidratos refinados e alimentos de alto índice glicêmico. Nesse estudo, foi observado que as mulheres que incrementaram o consumo de alimentos de alta densidade energética, no período de 8 anos de seguimento, tiveram um significativo aumento de peso, principalmente aquelas que já estavam com IMC > 25. Os alimentos citados como os mais frequentes na dieta de alta densidade energética foram: refrigerantes, pão branco, batata frita, suco de frutas e biscoitos.

Em estudo prospectivo com quase 90 mil participantes europeus (da Itália, Inglaterra, Holanda, Alemanha e Dinamarca), avaliados por um período de 6,5 anos, Du *et al.* identificaram uma relação positiva entre a densidade energética da dieta e a circunferência abdominal. A densidade energética média da dieta dos participantes de tal estudo é de 1,7 kcal/g, maior do que a média de consumo dos japoneses, cerca de 1,4 kcal/g, e menor do que a dos norte-americanos, que está entre 1,8 e 1,9 kcal/g (considerando a mesma metodologia de avaliação da densidade energética). Em uma equação preditiva, os autores consideraram que cada kcal/g associa-se a uma mudança na circunferência da cintura de 0,09 cm/ano.

Avaliando a associação entre a densidade energética da dieta e os fatores de risco metabólico no Japão, Murakami *et al.* investigaram a dieta de 1.136 estudantes de nutrição do sexo feminino e concluíram que houve uma associação positiva entre a densidade energética, o IMC e a circunferência abdominal, mas não entre a densidade energética e os níveis séricos de colesterol total e frações, triacilgliceróis, glicose e hemoglobina glicada. Os mesmos autores identificaram que, na dieta oriental, os alimentos positivamente associados à densidade energética foram: pães, gorduras e óleos, açúcar de adição e doces. E os alimentos com associação negativa foram: frutas, vegetais, macarrão instantâneo, arroz, carne e peixe.

Em um ensaio clínico comparando 2 estratégias de redução de consumo calórico para perda de peso, Ello-Martin *et al.* randomizaram 97 mulheres em 2 grupos: dieta

com redução de gordura e dieta com redução de gordura e aumento de alimentos ricos em água. Dessa maneira, pretendiam avaliar se o conceito de densidade energética traria algum benefício adicional em um seguimento de 1 ano. Observou-se uma perda de peso significativa nos 2 grupos estudados, entretanto, o grupo da dieta com redução de gordura e incremento de alimentos ricos em água, com menor densidade energética ($1,23$ versus $1,46$ kcal/g), teve maior perda de peso. Os autores discutem que o melhor resultado para o grupo que seguiu a dieta de baixa densidade energética deve ser relativo ao maior volume de alimento, o que favoreceria maior controle da sensação de fome.

► Tamanho das porções

A densidade energética e o tamanho das porções têm sido apontados como determinantes para a modulação do consumo de energia. Em uma relação diretamente proporcional, o aumento da densidade energética e do tamanho das porções leva a maior consumo de energia.

Tanto em laboratório como em ambientes sociais (restaurantes, cinemas), observamos que, se há um aumento no tamanho da porção oferecida, há uma tendência não só a maior consumo de volume, como de energia. É interessante notar que esse comportamento persiste, de modo que o volume da dieta, em outras circunstâncias, tende a aumentar.

O volume de alimento consumido deve ser ajustado à necessidade energética individual, e esta deve considerar peso, altura, sexo, idade, nível de atividade física, entre outros fatores. Sabemos, entretanto, que as porções dos alimentos industrializados ou servidos em lanchonetes têm aumentado consideravelmente nos últimos 30 anos. Essa mudança na oferta acaba sendo um fator de risco para o aumento da prevalência da obesidade, especialmente se considerarmos que o aumento no tamanho das porções é justamente relativo àqueles alimentos mais calóricos. Vale destacar que esses alimentos estão mais acessíveis e mais baratos e, por serem muito palatáveis, são facilmente consumidos em grandes quantidades.

Com o intuito de investigar a influência do tamanho das porções e da densidade energética no consumo calórico e na saciedade, alguns autores delinearam estudos nos quais se observa o comportamento dos indivíduos com moderada redução tanto no

tamanho da porção como na densidade energética da refeição oferecida. Rolls *et al.* investigaram o comportamento de 24 mulheres por 4 semanas de intervenção (1 sessão semanal de dieta monitorada por 2 dias), e observaram que tanto o tamanho da porção como a densidade energética das refeições oferecidas interferiram de maneira independente na redução do consumo calórico. Os autores observaram que a redução de 25% no tamanho da porção oferecida levou a uma diminuição de 10% no total de energia consumida e de 25% na densidade energética da dieta oferecida, ocasionando uma redução de 24% da energia consumida, em comparação com a dieta padrão. Os autores também avaliaram a interferência das 2 variáveis (volume e densidade) combinadas e concluíram que a redução do consumo calórico estaria em torno de 32%, em comparação com a refeição padrão. Além disso, concluíram que não houve diferença significativa nos escores de fome e saciedade entre os grupos sem e com redução de densidade energética.

► Fome e saciedade

Estudos apontam que a sensação de fome associa-se a menor taxa de emagrecimento e maior chance de reganho de peso, e que estratégias dietéticas que possam auxiliar o controle da fome, da saciação e da saciedade, com um volume adequado de alimento, poderiam melhorar a adesão às orientações e favorecer a perda de peso.

Saciação é definida como a cessão da vontade de comer, caracterizada pela sensação que estimula o término da refeição. Para avaliar o efeito da densidade energética na saciação, são realizados experimentos com modulações na densidade de energia do primeiro prato para avaliar o efeito do consumo do segundo. Os resultados apontam que, ao diminuir a densidade energética da entrada de uma refeição, aumentando seu volume, o consumo energético subsequente do prato principal, em uma relação inversamente proporcional, será menor. Esses resultados explicam o que observamos na prática, quando um bom prato de salada, com bastante volume e poucas calorias, contribui para que haja um consumo moderado de calorias do prato principal. Especula-se que fatores cognitivos, orossensoriais e mecânicos tenham interferência nessa regulação de fome e saciação.

Já a saciedade é definida pela interferência que uma refeição ou alimento teria na refeição subsequente. Ou seja, o efeito após o término da refeição. Para avaliar o efeito

da densidade energética na saciedade podemos tomar como exemplo o experimento de Rolls *et al.*, que investigaram o efeito da variação do volume de uma bebida láctea com o acréscimo de diferentes concentrações de ar. Observou-se que os homens que ingeriram maior volume, mesmo com igual valor de consumo energético consumiram menos na refeição subsequente.

Em um artigo de revisão, Westerterp-Plantenga descreve um dos seus experimentos, no qual observou aumento da saciedade no período da tarde depois de se acrescentarem 20 g de fibra solúvel (goma-guar) à refeição do almoço, diminuindo a densidade energética de 4,8 para 4 kJ/g. Muitos relataram uma grande sensação de saciedade que os fez pular o lanche intermediário entre o almoço e o jantar.

Ainda para avaliar o efeito da densidade energética da dieta no consumo alimentar subsequente, Latner *et al.* investigaram mulheres com transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP), que sabidamente têm maior necessidade de volume de alimento para produzir saciação. A essas pacientes com episódios incontroláveis de *binges* (consumo de grandes volumes de alimento) e às mulheres do grupo-controle foram oferecidas refeições teste com alta e baixa densidade energética, com a orientação para que se consumisse à vontade e se classificasse o grau de saciação. Observou-se que o consumo de calorias foi 38% maior na refeição de alta densidade energética, e, ao se analisar a classificação dos graus de fome e saciação, observa-se que, mesmo com quantidades calóricas similares, o volume oferecido seria determinante para que as pacientes com TCAP se sentissem satisfeitas. Considerando-se que os pacientes obesos com TCAP têm maior capacidade gástrica do que aqueles sem transtorno alimentar (TA), alguns autores investigaram a resposta fisiológica subsequente ao *binge* e observaram que a alta correlação entre distensão gástrica e saciedade gera um ciclo vicioso que favorece a perpetuação do comportamento: episódios de *binge* aumentam a capacidade gástrica, que, por sua vez, aumenta o volume de alimento tolerado, com isso o esvaziamento gástrico vai ficando mais lento. Tal esvaziamento lento pode atrasar a liberação de colecistoquinina (CCK), um peptídio que sinaliza para a saciedade e pode comprometer ainda mais a regulação do comportamento alimentar. Sendo assim, diminuir a densidade energética da dieta poderia ser uma estratégia de tratamento a longo prazo para pacientes obesos com TCAP.

► Hereditariedade e densidade energética

A hereditariedade é um dos fatores que leva ao desenvolvimento da obesidade. A longo prazo, as diferenças entre gasto e consumo energético são determinantes para a expressão da gordura corporal. A tendência genética interfere não só no biotipo, mas também no comportamento alimentar. Alguns estudos apontam que a hereditariedade pode influenciar o período do dia em que se tem mais fome, a sensação de plenitude gástrica, as preferências e escolhas alimentares, entre outros fatores.

Em um ensaio clínico com 7 pares de gêmeos monozigóticos, McCrory *et al.* investigaram a influência familiar na escolha alimentar com relação à densidade energética e ao consumo calórico ao longo do tempo, e a interferência da densidade energética na palatabilidade e no consumo calórico. Os indivíduos foram submetidos a 11 dias de intervenção com 2 fases de dietas com a mesma densidade energética e diferentes percentuais de gordura: dieta rica ou pobre em gordura, sempre composta por 9 alimentos sólidos e 2 líquidos (leite e suco). Foram encontradas similaridades significativas entre os pares de gêmeos com relação à densidade energética, à palatabilidade e ao consumo energético de alimentos individuais. Alguns pares de gêmeos, mas não todos, identificaram os alimentos de alta densidade energética como mais palatáveis e os consumiram em maior quantidade, em relação aos de baixa densidade energética. Os resultados sugerem uma interferência familiar (genética e/ou aprendida) na predileção por alimentos que têm maior contribuição energética.

Considerações finais

Os estudos nos mostram que indivíduos que seguem uma dieta de baixa densidade energética têm maior consumo volumétrico, e isso nos dá subsídios para fazer uma orientação alimentar na qual não é preciso comprometer o volume consumido. Além disso, é possível afirmar que a mudança nas escolhas alimentares não implicaria aumento da sensação de fome e não comprometeria, pelo menos neste sentido, a adesão à dieta a longo prazo. O reforço positivo para aumentar o consumo de verduras, legumes e frutas parece ser mais efetivo que as orientações baseadas nas restrições de gordura.

Bibliografia recomendada

- Bellisle E, Drewnowski A. Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61:691-700.
- Bes-Rastrollo M, Van Dam RM, Martinez-Gonzalez MA *et al.* Prospective study of dietary energy density and weight gain in women. *Am J Clin Nutr.* 2008; 99:769-77.
- Brasil Ministério da Saúde. Guia Alimentar para a população brasileira. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL *et al.* Comparison of Atkins, Ornish, Weight Watchers and Zone diet for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA.* 2007; 293(1):43-53.
- De Castro JM. Heredity influences the dietary energy density of free living humans. *Physiology & Behavior.* 2005; 87: 192-8.
- De Castro JM. Macronutrient and dietary energy density influences on the intake of free living humans. *Appetite.* 2005; 46:1-5.
- Du H, Van der A DL, Ginder V *et al.* Dietary energy density in relation to subsequent changes of weight and waist circumference in European men and women. *PLOS.* 2009; 4 (4):e5339.
- Ello-Martin JA, Roe LS, Ledikwe JH *et al.* Dietary energy density in the treatment of obesity: a year long trial comparing 2 weight loss diets. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:1465-77.
- Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S *et al.* Comparison of the Atkins, Zone, Ornish and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight postmenopausal women: The A to Z weight loss study: a randomized trial. *JAMA.* 2007; 297(9):968-77.
- Goran MI. Energy metabolism and obesity. *Med Clin North Am.* 2000; 84:347-62.
- Kral TVE, Rolls BJ. Energy density and portion size: their independent and combined effects on energy intake. *Physiology & Behavior.* 2004; 82:131-8.
- Latner JD, Resewall JK, Chisholm AM. Energy density effects on food intake, appetite ratings and loss of control in women with binge eating disorder and weight-matched controls. *Eating Behaviors.* 2008; 9:257-66.
- Ledikwe JH, Blanck HM, Khan LK *et al.* Dietary energy density is associated with energy intake and weight status in US adults. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:1362-8.
- McCrory MA, Saltzman E, Rolls BJ *et al.* A twin study of the effects of energy density and palatability on energy intake of individual foods. *Physiology & Behavior.* 2006; 87:451-9.
- Murakami KM, Satoshi S, Takahashi YT *et al.* Dietary energy density is associated with

body mass index and waist circumference but not with other metabolic risk factors in free living young Japanese women. *Nutrition*. 2007; 23:798-806.

Raben A, Agerholm-Larsen L. Meals with similar energy densities but rich in protein, fat, carbohydrate or alcohol have different effects on energy expenditure and substrate metabolism but not on appetite and energy intake. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77:77-91.

Rolls BJ. The relationship between dietary energy and energy intake. *Physiology & Behavior*. 2009; 97:609-15.

Rolls BJ, Castellanos VH, Halford JC *et al*. Volume of food consumed affects satiety in men. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67:1170-7.

Rolls BJ, Drewnowski A, Ledikwe JH. Changing the energy density of the diet as a strategy for weight management. *J Am Diet Assoc*. 2005; 105: S98-S103.

Rolls BJ, Roe LS, Meengs JS. Reductions in portions size and energy density of food are additive and lead to sustained decrease in energy intake. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83:11-7.

Savage JS, Marini M, Birch L. Dietary energy density predicts women's weight change over 6-y. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:677-84.

Westerterp-Plantenga MS. Analysis of energy density of food in relation to energy intake regulation in human subjects. *Br J Nutr*. 2001; 85:351-61.

Westerterp-Plantenga MS. Effects of energy density of daily food intake on long-term energy intake. *Physiology & Behavior*. 2004; 81:765-71.

WHO World Health Organization. Diet, Nutrition and the prevention of chronic disease WHO technical report series 916. Geneva. 2003.

WHO World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO technical report series 894. Geneva. 2000: 101-55.

Dieta de Muito Baixas Calorias

Mônica Beyruti

Introdução

A popularidade das dietas de muito baixas calorias (DMBCs) é enorme, porém questões sobre sua segurança e eficácia a longo prazo persistem.

As DMBCs são definidas como dietas com valor calórico menor que 800 kcal/dia. Porém, essa definição é um tanto quanto arbitrária. Uma dieta de 700 kcal/dia, por exemplo, poderia induzir um déficit calórico relativamente modesto em uma mulher de baixa estatura, sedentária e com um gasto energético de repouso (GER) de 1.100 kcal ao dia. Já uma dieta de 1.200 kcal/dia poderia induzir um déficit calórico considerável em um homem alto com GER de 2.500 kcal/dia. Esse homem poderia apresentar maior risco de desenvolver efeitos metabólicos adversos (que serão descritos mais adiante), mesmo que a ele tivesse sido prescrita uma dieta de baixa caloria (DBC) e para a mulher, uma DMBC. Dessa maneira, uma definição alternativa para DMBC é uma dieta que forneça < 50% do GER calculado de um indivíduo.

As DMBCs têm como objetivo produzir rápida perda de peso, preservando a massa corporal magra. Isso é possível por meio da oferta de elevada quantidade de proteína dietética, ou seja, 70 g a 100 g por dia ou 0,8 g a 1,5 g de proteína por quilo de peso corporal ideal.

A proteína deve ser de alto valor biológico e pode ser obtida por intermédio de pós proteicos à base de leite, soja ou ovo ou por fontes alimentares como carnes magras, peixes e frango. Devem fornecer também até 80 g de carboidratos ao dia, 15 g de gordura e alcançar 100% das recomendações diárias para minerais e vitaminas.

Alguns pesquisadores restringem rigorosamente o carboidrato para induzir a cetose, fato relacionado com a redução da fome. No entanto, estudos com DMBCs que levam à cetose e DMBCs que não levam à cetose têm demonstrado níveis de fome comparáveis.

Ambos os tipos de administração requerem que os pacientes bebam pelo menos 2 litros de bebidas isentas de calorias ao dia e produzem perdas de peso similares a curto prazo. No entanto, a escolha da dieta deve ser deixada para o paciente.

Segurança no uso clínico das dietas de muito baixas calorias

Nos Estados Unidos, as DMBCs são geralmente utilizadas como parte de uma intervenção que inclui monitoramento médico e modificação no estilo de vida. Cuidados devem ser oferecidos por uma equipe multiprofissional que inclui médicos, nutricionistas, psicólogos e educador físico.

Na Europa, as DMBCs são utilizadas com bem menos supervisão que a oferecida nos Estados Unidos. Na maioria dos países, essas dietas são vendidas em lojas e em farmácias sem necessidade de prescrição médica (exceto na França). Como recomendado pelo relatório SCOOP-VLCD, elaborado por uma equipe de especialista europeus, consumidores podem usar as DMBCs como fonte única de nutrição por 3 semanas, antes de procurar supervisão médica. Esse relatório, no entanto, também define que pessoas com comorbidades associadas à obesidade devem procurar um médico antes de iniciar as dietas. Assim, apesar de ser necessário que o médico se envolva na identificação apropriada das pessoas que podem ser submetidas às DMBCs fornecendo monitoramento após as primeiras 3 semanas, eles não têm o mesmo papel de controle que os médicos nos Estados Unidos.

Rossner e Torgerson revisaram a experiência sueca com DMBCs e concluíram que esses programas podem ser fornecidos por nutricionistas, reduzindo a necessidade do envolvimento médico. Algumas empresas nos Estados Unidos vendem DMBCs diretamente aos consumidores, aos quais orientam consultar um médico antes do início da dieta. No entanto, seu uso não supervisionado está em desacordo com as orientações recomendadas pelas equipes de especialistas norte-americanos.

As DMBCs são consideradas seguras e efetivas quando usadas apropriadamente.

por indivíduos selecionados e sob supervisão médica.

► Indicação de prescrição das dietas de muito baixas calorias

As dietas são designadas para pacientes com um índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, um grupo com risco aumentado de morbimortalidade cardiovascular e que também pode obter maior benefício da perda substancial de peso. A razão pela qual indivíduos com sobrepeso não devem seguir uma DMBC está relacionada com o balanço de nitrogênio negativo que ocorre com a perda de peso. À medida que o consumo calórico aumenta (de uma dieta bastante restritiva para cerca de 1.200 kcal/dia), a perda de nitrogênio diminui. Se houver uma quantidade de proteína suficiente na dieta (1,5 g/kg de peso ideal), o balanço de nitrogênio melhora. No entanto, existe uma imensa variabilidade entre os indivíduos. Por exemplo, mesmo em uma dieta de 800 kcal/dia com quantidade suficiente de proteína de alto valor biológico, alguns indivíduos podem alcançar um balanço nitrogenado em um prazo de 28 dias, enquanto outros continuam a perder quantidades significativas de nitrogênio. A razão dessa ocorrência ainda não está bastante clara. Outro fato a considerar é que pessoas com peso normal ou com sobrepeso, quando submetidas a DMBCs, perdem predominantemente mais massa magra do que gordura. Portanto, sugere-se que indivíduos com IMC $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ não sigam DMBCs.

A distribuição de gordura corporal está diretamente ligada tanto à morbidade como à mortalidade. A obesidade abdominal está diretamente ligada ao risco aumentado para saúde como diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, doenças coronarianas, infarto e, ainda, alguns tipos de câncer. Portanto, as DMBCs poderiam ser usadas como um tratamento mais vigoroso, principalmente para indivíduos com obesidade abdominal. Se houver este tipo de obesidade, sem fatores de risco associados, não seria tão recomendável a indicação de uma DMBC.

► Contraindicação das dietas de muito baixas calorias

Indivíduos ganham mais gordura com a idade, mesmo que seu peso continue estável. Portanto considera-se a idade um “processo engordativo”. A quantidade anormal de gordura aos 25 anos de idade pode não ser aos 65. Além disso, com a redução dos

hormônios anabólicos, como insulina, hormônio de crescimento, entre outros, que ocorre com a idade, a proporção da perda de nitrogênio com dietas hipocalóricas equivalentes é maior. Sendo assim, DMBCs não são indicadas para indivíduos com mais de 65 anos. Também existem pacientes que preenchem os critérios de grau de obesidade, distribuição de gordura e idade, e mesmo assim não devem seguir uma DMBC. São eles:

- Pacientes que tenham história ou evidente arritmia cardíaca
- Pacientes com história de cálculo biliar ou colecistite
- Pacientes com disfunção renal que sejam inábeis em preservar eletrólitos ou excreta nitrogênio adequadamente.

Nos Estados Unidos, espera-se que todos os candidatos a uma DMBC sejam submetidos a exame clínico e história familiar para que sejam determinadas contraindicações médicas e/ou de comportamento ao tratamento, como descrito em revisões anteriores. Como já foi observado, uma recomendação similar se aplica na Europa para indivíduos que apresentam comorbidades associadas.

► Complicações do uso das dietas de muito baixas calorias

Nos Estados Unidos, pacientes em programas de DMBCs supervisionados são monitorados por um médico a cada 2 semanas durante o período de rápida perda de peso (1,5 a 2,5 kg/sem). Nessa fase, eles têm maior risco de desenvolver cálculos biliares, intolerância ao frio, perda de cabelo, cefaleia, depleção de volume (com anormalidades nos eletrólitos), fadiga, tonturas, câimbras musculares e obstipação intestinal. Esses efeitos colaterais são leves e facilmente administrados.

Em seu estudo, Johansson *et al.* mostraram que o risco de colelitíase e/ou colecistectomia foi 3 vezes maior em indivíduos com uso de DMBC comparados a indivíduos seguindo DBC.

Na Europa, as DMBCs não têm sido associadas a uma taxa de colelitíase maior do que a esperada. Esse fato se atribui à inclusão de, no mínimo, 7 g de gordura nas dietas de substituição de refeição vendidas, como relatado por Festi *et al.*

O uso não supervisionado de DMBCs pode resultar em sérias complicações

incluindo morte. A maioria das fatalidades relatadas pelo uso de DMBCs ocorreu nos anos 1970, quando indivíduos consumiam dietas com proteína de baixo valor biológico (p. ex., colágeno hidrolisado) e eram deficientes em vitaminas e minerais. Das 60 pessoas que morreram nos Estados Unidos, a maioria desenvolveu complicações cardíacas após uma perda de peso de cerca de 30 kg alcançada, em média, em um período de 4 meses. Nenhuma morte foi relatada em pessoas que seguiram a dieta por 8 semanas ou menos.

O relatório SCOOP-VLCD observou que, desde a inclusão de proteínas de alto valor biológico (p. ex., leite, soja, ovos e carnes magras em geral) às DMBCs nos anos 1980, não foram mais relatadas mortes atribuíveis ao uso dessas dietas. Tampouco foram relatadas ocorrências nos Estados Unidos, que, nessa época, alcançaram 6 casos de morte relacionados com o uso da dieta de Cambridge (330 kcal/dia). Dados observacionais podem levar a diferentes conclusões sobre a segurança de um produto devido às diferenças na maneira como ele é utilizado (p. ex., tempo de duração do uso do produto) ou na população que o consome (p. ex., indivíduos magros *versus* obesos).

► Duração do tratamento com dietas de muito baixas calorias

Sugere-se que pacientes sigam uma DMBC por períodos de 12 a 16 semanas e depois se preconize a adoção de outro tratamento para que a perda de peso venha a ser mantida. Porém, isso ocorre mais como exceção do que como regra. Em geral, mesmo os médicos mantêm os pacientes em DMBCs por cerca de 25 semanas ou mais, o que é desaconselhável por uma série de razões.

Uma das razões já citada é a perda de nitrogênio, a qual ocorre proporcionalmente ao grau de restrição calórica. A segunda razão é o risco de formação de cálculos biliares, a qual pode ocorrer enquanto o paciente estiver seguindo uma DMBC. Além disso, manter um paciente em privação alimentar tanto em termos de quantidade quanto de qualidade é bastante prejudicial do ponto de vista psicológico. Esse indivíduo não aprende a lidar com os alimentos no contexto social em que está inserido e tem maior chance de desenvolver compulsão alimentar. Ou seja, quanto maior o tempo que o paciente fica afastado de uma alimentação convencional, em uma muito restrita, maior a chance de sabotar essa dieta e recuperar o peso reduzido rapidamente.

► Eficácia das dietas de muito baixas calorias

A maioria das avaliações das DMBCs consiste em uma série de estudos de casos conduzidos em centros médicos acadêmicos ou por práticas médicas individuais. Grande parte dos estudos relata que pacientes que completaram um programa orientado de DMBCs (que inclui modificação no estilo de vida) geralmente perderam 15 a 25% do peso inicial em 3 a 4 meses. Algumas evidências sugerem que uma rápida perda de peso inicial resulta em melhor manutenção do peso a longo prazo.

A adesão a esses programas tipicamente varia de 25 a 50% durante o período de 3 a 6 meses, e os pacientes geralmente voltam a ganhar de 40 a 50% do peso perdido 1 a 2 anos após o tratamento, na ausência de acompanhamento profissional.

Dietas de baixas calorias | Dietas de muito baixas calorias | Modificação comportamental

A equipe de especialistas do National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) não recomenda o uso de DMBCs como alternativa a DBCs que forneçam de 1.000 a 1.500 kcal/dia com o uso de alimentos convencionais. A conclusão dessa equipe fundamentou-se em dados de estudos randomizados que mostraram que não há diferenças a longo prazo na perda de peso entre as DBCs e as DMBCs, principalmente devido ao grande reganho de peso que ocorre após o uso das últimas.

Apesar dessa conclusão, grande parte dos estudos randomizados individuais mostrou perdas de peso levemente maiores em indivíduos que seguiram DMBCs por períodos longos. Em uma revisão qualitativa de alguns estudos, Astrup e Rossner concluíram que a perda de peso inicial consequente ao uso de DMBCs estava associada a perdas de peso maiores a longo prazo. Essa conclusão presume que esses pacientes participaram de uma intervenção de manutenção de peso que incluiu modificação no estilo de vida.

Além disso, uma metanálise realizada por Tsai e Wadden chegou à mesma conclusão que o NHLBI, ou seja, o uso de DMBCs induz a uma perda significantemente maior de peso a curto prazo do que as DBCs, mas leva a uma redução de peso parecida a longo prazo. Essa equivalência na redução de peso, quando comparados os 2 tipos de dieta, se atribui ao maior reganho de peso que ocorre entre os pacientes que seguiram

as DBCs.

Fatores responsáveis pelo reganho de peso após o tratamento com DMBCs são vários, como cansaço em aderir a dietas rigorosas e atividade física controlada excessivamente em um ambiente tóxico, mudanças compensatórias nos hormônios centrais e periféricos que regulam o apetite e o gasto energético.

Alguns estudos investigaram os benefícios da terapia comportamental na manutenção de peso após um período de rápido emagrecimento com o uso de DMBCs.

Como exemplo, temos o estudo Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), que foi criado para avaliar as consequências da perda de peso intencional em indivíduos com sobrepeso e obesos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) a longo prazo.

Mais de 5.100 participantes de 16 diferentes centros espalhados pelos Estados Unidos foram escolhidos e divididos aleatoriamente: um grupo recebeu tratamento convencional (TC) e outro recebeu intervenção intensiva no estilo de vida (IEV). O objetivo foi induzir uma perda de $\geq 7\%$ do peso inicial e um aumento da atividade física para ≥ 175 min por semana. O grupo IEV frequentou durante os 6 primeiros meses sessões em grupo 1 vez/semana e uma sessão extra individual, em que todas as dúvidas e particularidades no que diz respeito à dieta (diário alimentar, dieta convencional intercalada com substitutos de refeições na forma de *shakes*) e a prática de atividade física eram esclarecidas, enquanto o grupo TC recebeu durante o primeiro ano inteiro apenas 3 sessões que discutiram dieta, atividade física e apoio social. Os resultados do primeiro ano de tratamento revelaram uma perda de 8,6% do peso inicial no grupo IEV, independentemente da região ou da etnia dos participantes, comparada a uma perda significantemente menor de 0,7% para o grupo TC. Análises de correlação revelaram que quanto maior o número de sessões frequentadas pelos pacientes, maior a quantidade de peso reduzida. Ou seja, a perda de peso está relacionada com a maior aderência às recomendações do estudo. Também foi relatado que o maior consumo de substitutos de refeições estaria relacionado com a maior perda de peso, já que eles proporcionam ao paciente uma facilidade para alcançar seu valor calórico prescrito, simplificando a escolha dos alimentos e facilitando mensurar o alimento consumido. Indivíduos obesos normalmente subestimam seu consumo calórico em 40 a 50% quando consomem uma dieta convencional, devido à dificuldade que apresentam em estimar o tamanho das porções.

Perfil metabólico das dietas de muito baixas calorias

A obesidade está frequentemente associada a alterações no perfil lipídico, porém não existe um consenso sobre o efeito da perda de peso sobre isso. Colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-c), LDL-colesterol (LDL-c), apolipoproteína A (apo A₁) e apolipoproteína B (apo B) diminuem durante a perda de peso em alguns estudos, enquanto não se modificam ou ainda aumentam em outros. As concentrações de triglicerídos (TG) geralmente permanecem iguais ou diminuem. A influência das DMBCs é controversa. Dados de diversos estudos sugerem que a modificação do perfil lipídico está diretamente ligada ao tempo de duração do tratamento. Pode-se observar que tratamentos com restrição calórica por um curto período reduzem o CT, enquanto uma restrição calórica seguida por um longo período leva ao seu aumento.

Parenti *et al.* avaliaram o efeito de uma DMBC sobre o perfil lipídico de um grupo de 24 indivíduos gravemente obesos, que receberam uma dieta com 12 g de gordura e 140 mg de colesterol por 8 semanas. Nessa dieta, o perfil lipídico se apresentou de diferentes maneiras diversas vezes. Inicialmente, o CT diminuiu, porém, após 3 semanas, voltou a aumentar parcialmente. O LDL-c diminuiu e depois voltou exatamente a seu valor inicial, e o HDL-c manteve o valor alcançado nesse período. Os TGs melhoraram e mantiveram o mesmo valor durante toda a duração do estudo. As apo A₁ e apo B reduziram seus valores significantemente após 3 semanas. Subsequentemente, enquanto a apo A₁ voltou a aumentar parcialmente, a apo B retornou a seu valor inicial. Após 30 dias de estudo, Ellis *et al.* apresentaram resultados similares aos demonstrados por Parenti *et al.* Cominacini *et al.* observaram diminuição das frações do colesterol e da apo A₁ e nenhuma mudança nos TGs em pacientes que seguiram DMBCs por 15 dias. Contaldo *et al.*, em um estudo com o uso de DMBCs por um período de 28 a 42 dias, observaram redução de TGs e LDL-c, nenhuma modificação no CT e aumento do HDL-c.

Poucos estudos com duração mais longa estão disponíveis na literatura. Além disso, o que se observa normalmente é que eles apresentam dados colhidos apenas no início e no fim do estudo, e não consideram a movimentação no perfil lipídico que costuma acontecer durante o tratamento. Assim, surge a questão sobre o que poderia acontecer caso esses dados fossem colhidos durante o período do estudo.

Para avaliar o efeito das DMBCs a longo prazo, Ellis *et al.* submeteram 14

indivíduos massivamente obesos a uma dieta por 9 meses, relatando os resultados obtidos nos períodos de 1, 3, 6 e 9 meses. Após uma redução inicial no perfil lipídico, as subfrações do colesterol tenderam a aumentar novamente aos valores iniciais. Os TGs mantiveram sua redução. Com o início da restrição calórica, o colesterol sérico diminuiu devido ao fato de as células ficarem depletadas em colesterol e de o fígado aumentar a captação de colesterol por uma elevação nos receptores de LDL-c. Essa explicação é razoável para a redução inicial no colesterol sérico, porém, o aumento subsequente desse colesterol tem uma causa não muito clara. Estudos com animais mostram que ocorre redução na produção de ácidos biliares devido ao prolongado estado de restrição calórica, o que poderia levar a um acúmulo aumentado de colesterol no fígado, seguido de autorregulação dos receptores hepáticos de LDL-c. Outra explicação seria que o colesterol aumenta devido a uma elevação na taxa de efluxo do colesterol do tecido adiposo, à medida que o peso diminui. A melhora nos níveis de TGs poderia ocorrer devido a uma queda na produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-colesterol), o que provavelmente representa a principal causa pela qual o HDL-c também diminui, considerando que as VLDL-c são parcialmente responsáveis pela produção de HDL-c nativo.

Além disso, no estudo Look AHEAD definido para avaliar as consequências da perda de peso intencional em mais de 5.100 indivíduos com sobrepeso e obesos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) a longo prazo, os pacientes com DM2 que seguiram a IEV apresentaram melhorias significantes na distribuição do tecido adiposo, sensibilidade à insulina (SI), glicose de jejum (GJ) e ácidos graxos livres (AGL) circulantes. Em seu estudo, Jackness *et al.* demonstraram que indivíduos com DM2 submetidos a DMBC apresentaram melhora do controle glicêmico similar à melhora de pacientes submetidos a cirurgia em Y-de-Roux no período de 21 dias.

Considerações finais

As DMBCs parecem ser seguras quando aplicadas por curtos períodos de tempo. Utilizá-las por longos períodos sem acompanhamento profissional é desaconselhável, assim como também é desaconselhável seguir dietas hipocalóricas sem orientação, a fim de se evitarem complicações.

Pelo fato de as DMBCs serem um método radical de perda de peso, elas não devem

ser utilizadas como tratamento inicial. Essa dieta só deve ser prescrita para o paciente que já passou por tentativas anteriores de emagrecer sem sucesso.

Também é importante que ele esteja bastante motivado a manter o peso reduzido, ou seja, esteja disposto a modificar seu comportamento, seguindo uma dieta adequada e aumentando a prática de atividade física. Portanto, é essencial que um programa de manutenção de peso com as DMBCs seja associado a um programa de manutenção de peso e mudanças no estilo de vida.

Bibliografia recomendada

- Albu JB, Heilbronn LK, Kelley DE, Smith SR Azuma K, Berk ES *et al.* Metabolic changes following a 1-year diet and exercise intervention in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2010;59:627-33.
- Anderson JW, Brinkman-Kaplan V, Hamilton CC, Logan JF, Collins RW, Gustafson NJ. Food-containing hypocaloric diets are as effective as liquid-supplement diets for obese individuals with NIDDM. *Diabetes Care*. 1994; 17:602-4.
- Anderson JW, Brinkman-Kaplan V, Lee H, Wood C. Relationship of weight loss to cardiovascular risk factors in morbidly obese individuals. *J Am Coll Nutr*. 1994; 13:256-61.
- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight maintenance: meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74:579-84.
- Astrup A, Rossner S. Lessons from obesity management programmes: greater initial weight loss improves long-term maintenance. *Obes Rev*. 2001; 1:17-9.
- Atkinson RL. Low and very-low-calorie-diet diets. *Med Clin North Am*. 1989; 73:203-15.
- Blackburn GL, Bistrian BR, Flatt JP. Role of a protein-sparing modified fast in comprehensive weight reduction program. In: Howard AN, editores. Recent advances in obesity research. Londres: Newman Publishing; 1975. 279-81p.
- Cominacini L, Zocca I, Garbin U *et al.* Effect of semistarvation on high density lipoprotein subfractions in obese patients. In: Enzi G, Melchionda N, Bosello O, editores. *Obesità 88: Fisiopatologia, Clinica Terapia*. Bologna (Itália): Edizioni L Parma; 1988. 139-43.
- Contaldo F, Strazzullo P, Postiglione A *et al.* Plasma high-density lipoprotein in severe obesity after stable weight loss. *Atherosclerosis*. 1980; 37:163-7.
- Diretrizes Brasileiras de Obesidade. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 2007.

- Ellis RW, Darga LL, Lucas CP. The short and long term effects of low-fat, cholesterol-free, hypocaloric diet on serum triglyceride and cholesterol distribution in severely obese humans. *Int J Obes.* 1987; 11:29-40.
- Festi D, Colecchia A, Orsini *et al.* Gallblader motility and gallstone formation in obese patients following very low calorie diets: use it (fat) to lose it (well). *Int J Obes.* 1998; 22:592-600.
- Jackness C, Karmally W, Febres G, Conwell IM, *et al* Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and β-cell Function in type 2 diabetic patients. *Diab.* 2013 Sep;62(9):3027-32.
- Johansson K, J Sundstrom, C Marcus, E al Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study *In J Ob.* 2013; 38:279-84
- Kamrath RO, Plummer LJ, Sadur C*Net al.* Cholelithiasis in patients treated with a very low calorie diet. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56:255-7S.
- Liddle RA, Goldstein RB, Sexton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Arch Inter Med.* 1989; 149:1750-3.
- Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. *Obes Rev.* 2001; 2:61-72.
- National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report: National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute. *Obes Res.* 1998; 6:51-209S.
- National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, National Institutes of Health. Very low calorie diets. *JAMA.* 1993; 270:967-74.
- Parenti M, Babini AC, Cecchetto ME, Bartolo P, Luchi A, Saretta *et al.* Lipid, lipoprotein, and apolipoprotein assessment during an 8-wk very-low-calorie-diet. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56: 268S-70S.
- Rolland C, Johnston KL, Lula S,*et al.* Long-term weight loss maintenance and management following a VLCD: a 3-year outcome. *Int J Clin Pract.* 2011 Mar;68(3):379-87.
- Rossner S, Torgerson JS. VLCD a safe and simple treatment of obesity. *Lakartidningen* 2000; 97:3876-9.
- Saris WH. Very low calorie diets and sustained weight loss. *Obes Res.* 2001; 9:295-301S.
- SCOOP-VLCD Working Group. Scientific cooperation on questions relating to food directorate-general health and consumer protection, European Union. Disponível em: <http://www.foodedsos.org/scoop.pdf> Acesso em: 24/02/2006.

- Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low calorie-diets: an update and meta-analysis. *Obesity*. 2006; 14:1283-93.
- Sáez Belló M, Segarra Villalba C, Gras Colomer E, ET AL. Effectiveness and safety of Very Low Calory Diets in obese patients. *Farm Hosp*. 2014 Jan 1;38(1):50-6.
- Wadden TA, Berkowitz RI. Very-low-calorie-diets. In: Fairburn CG, Brownell KD editores. *Eating disorders and obesity:a comprehensive handbook*. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2002. 534-8.
- Wadden TA, West DS, Neiberg RH, Wing RR, Ryan DH, Johnson KC. One year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with success. *Obesity*. 2009 17:713-22.

Terapia Nutricional no Obeso com Diabetes, Hipertensão e Dislipidemia

Ana Maria Pita Lottenberg, Milessa da Silva Afonso e Maria Silvia Ferrari Lavrador

Introdução

A doença cardiovascular ainda é a principal causa de mortalidade no Brasil, e é fortemente associada à hipertensão arterial e ao diabetes *mellitus* tipo 2, condições frequentemente secundárias ao grau de adiposidade. Tanto a ocorrência dessas doenças quanto suas complicações clínicas podem ser, em grande parte, prevenidas por práticas adequadas em relação ao estilo de vida, particularmente com o acompanhamento de dieta saudável.

Embora a obesidade seja o produto da interação de genótipo e meio ambiente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reafirmou recentemente que as dietas inadequadas e a inatividade física são apontadas como as principais causas de mortalidade.

A quantidade e a qualidade de alimentos consumidos estão implicadas tanto no aumento da prevalência de obesidade como da aterosclerose. Os resultados do estudo NHANES mostraram que o aumento da prevalência de obesidade nos EUA foi ocasionado por maior consumo calórico quando se compararam os anos de 1971-1975 a 2005-2006. No último período, embora o percentual de gordura na dieta tenha sido minimamente reduzido (passando de 38 para 34%), houve um acréscimo de aproximadamente 300 kcal no consumo diário. O aumento da ingestão calórica foi atribuído ao maior consumo de carboidratos, especialmente açúcares e, particularmente, ao crescimento do tamanho das porções. Apesar da redução percentual

de gorduras na dieta, seu consumo absoluto foi maior em função do aumento no consumo global de alimentos. Dessa maneira, tanto o excesso do consumo de gorduras como de carboidratos, caracterizando preparações com alta densidade energética, estão associados à gênese da obesidade.

Uma das primeiras evidências de associação da aterosclerose com a dieta foi relatada em 1908, quando se demonstrou aumento da sua incidência com o consumo de colesterol. Nos anos subsequentes, os ácidos graxos alimentares foram apontados como os principais nutrientes envolvidos no risco cardiovascular, sendo evidenciado na década de 1950 um consumo superior a 30% das calorias na forma de gorduras que também se relacionava com maior incidência de aterosclerose.

Neste capítulo será abordada a influência dos nutrientes sobre a concentração plasmática de glicose, lipídios e lipoproteínas, bem como sua ação sobre a pressão arterial (PA). O plano alimentar sugerido deve contemplar a perda de peso com ênfase no controle das comorbidades associadas à obesidade com a finalidade de redução dos desfechos cardiovasculares.

Até pouco tempo as recomendações nutricionais enfatizavam a distribuição percentual de nutrientes. No entanto, as novas diretrizes internacionais para a prevenção de risco cardiom metabólico priorizam o consumo de grupos de alimentos saudáveis, cuja evidência foi demonstrada em diversos estudos populacionais.

Recomendação nutricional no tratamento das dislipidemias

A dislipidemia relacionada com obesidade é caracterizada fundamentalmente pelo aumento da concentração plasmática de triglicerídos (TG) e redução do HDL colesterol e apresenta estreita associação com resistência à insulina (RI). A insulina é responsável pela ativação da enzima lipoproteína lipase, a qual se encontra aderida aos capilares dos tecidos extra-hepáticos e pela hidrólise de triglycerídos transportados nos quilomícrons e nas partículas de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Na obesidade, o quadro de resistência à ação da insulina diminui a metabolização dessas partículas, que culmina na elevação da trigliceridemia. Além disso, a obesidade predispõe ao aumento de partículas de VLDL com maior conteúdo de triglycerídos, que originam partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) menores e mais densas,

condições que exacerbam a sua aterogenicidade, em razão de serem mais suscetíveis à oxidação lipídica. Por esses fatores, a dislipidemia associada à obesidade desempenha o principal papel no desenvolvimento da aterosclerose e da doença cardiovascular (DCV). Neste contexto, a dieta exerce um papel fundamental já que a maior densidade energética proporcionada pela gordura contribuirá para a predisposição a inflamação, obesidade e diabetes. Além da obesidade, a quantidade e o tipo de gordura alimentar também influenciam diretamente a concentração plasmática de lipídios e de lipoproteínas. Isso ocorre pela influência dos ácidos graxos na concentração plasmática de colesterol. A ação dos ácidos graxos alimentares (AG) sobre os lipídios e as lipoproteínas plasmáticas dependerá fundamentalmente de alguns aspectos, como o comprimento da cadeia de carbono, a configuração das duplas ligações e a posição dos AGs na molécula de glicerol. Os ácidos graxos da dieta são classificados em saturados, monoinsaturados, poli-insaturados ou *trans*, cujas ações sobre os lipídios plasmáticos estão sendo mais bem compreendidas a partir dos avanços da nutrigenômica.

► Ácidos graxos saturados

O resultado de diversos estudos clínicos e epidemiológicos associa fortemente os AGs saturados ao aumento das concentrações plasmáticas de LDL-c. Caracterizados por sua forma sólida em temperatura ambiente, estes AGs são encontrados principalmente nas gorduras animais (carnes, leite e derivados), no entanto, alguns vegetais tais como coco e cacau também são fontes de AGs saturados. Entre os AGs saturados, o mirístico (14:0)*, presente no leite e derivados, tem a maior capacidade em elevar a colesterolemia, aumentando-a em 4 vezes em relação aos demais. Além disso, também está associado ao aumento da trigliceridemia em razão de ser rapidamente incorporado aos TG celulares. Apesar de o ácido mirístico elevar a colesterolemia, recente metanálise demonstrou que sua fonte alimentar pode influenciar diferentemente o risco cardiovascular. O consumo de manteiga e queijo aumentou o risco, no entanto, o mesmo resultado não foi encontrado com o leite. Uma explicação para este fato é que os indivíduos com maior consumo de leite também apresentavam hábito alimentar mais saudável, com alto consumo de frutas e hortaliças.

O palmítico (16:0)* é AG saturado mais abundante na dieta e é encontrado em diversos alimentos; sua principal fonte é o óleo de palma, que vem sendo

abundantemente utilizado no preparo de produtos industrializados. O ácido esteárico (18:0), presente na gordura do cacau, não eleva a colesterolemia por ser rapidamente convertido em oleico no fígado, por meio da enzima estearoil CoA dessaturase (SCD1).

As principais razões pelas quais os AGs saturados elevam o colesterol e o LDL- c são:

- Redução do número de transcritos, do conteúdo proteico e da atividade de receptores hepáticos de LDL- c (B/E)
- Alteração no conteúdo de ácidos graxos das membranas que favorece a diminuição do catabolismo das partículas de LDL
- Aumento da atividade da enzima acetil-CoA-colesterol acetil-transferase (ACAT) hepática, que induz o enriquecimento de colesterol éster em lipoproteínas ricas em apo B
- Aumento da síntese hepática de apolipoproteína B-100, principal proteína presente nas partículas de VLDL e LDL
- Indução da lipogênese hepática, por ativação do SREBP-1c (*sterol-regulatory element-binding protein-1 c*), fator de transcrição envolvido na síntese de triglicerídos.

Em razão de os ácidos graxos saturados relacionarem-se com a elevação dos lipídios plasmáticos, a American Heart Association e a I Diretriz Sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular brasileira recomendam o consumo máximo de 7% das calorias na forma de ácidos graxos saturados para indivíduos com maior risco cardiovascular. Apesar de haver uma limitação quanto ao seu consumo, a gordura saturada não deve ser totalmente retirada da dieta, pois desempenha importantes funções em vias metabólicas.

► Ácidos graxos insaturados

Os AGs insaturados encontrados nos óleos vegetais não elevam a concentração plasmática de colesterol total e de LDL- c e são classificados de acordo com a quantidade de duplas ligações em mono ou poli-insaturados. Pertencem a diferentes séries, respectivamente denominadas v-3, v-6 e v-9, definidas pela localização da primeira dupla ligação na cadeia de carbono a partir do grupamento metila terminal.

AGs monoinsaturados são os mais abundantes na alimentação e representados principalmente pelo ácido oleico (C18:1, v-9). Suas principais fontes são os óleos de oliva e canola (*Canadian oil*). O óleo de canola é obtido de uma gramínea denominada *rapeseed* (semente de colza), que vem sendo cultivada em grande escala no Brasil. Em comparação com a gordura saturada, o ácido oleico reduz a colesterolemia por ser rapidamente esterificado no fígado, não induzindo a supressão de receptores de LDL-c. Além disso, o oleico induz menor síntese endógena de colesterol e não provoca oxidação das partículas LDL-c quando comparado a AGs poli-insaturados utilizados em grande quantidade. O consumo desse AG por populações da região do Mediterrâneo se relaciona com menor prevalência não só de obesidade, mas também de síndrome metabólica (SM), diabetes *mellitus* 2 (DM2) e eventos cardiovasculares. No entanto, a prevenção destas doenças também está associada ao alto consumo de grãos integrais, frutas, peixes e hortaliças. A importância da Dieta do Mediterrâneo foi reafirmada no estudo PREDIMED *PREvención con DIeta MEDiterránea*, conduzido em 7.447 homens e mulheres com alto risco cardiovascular. Os indivíduos foram submetidos a três padrões de dieta (enriquecida com nozes, azeite ou com baixo teor de gordura). Concluiu-se que o consumo de azeite de oliva reduziu em 30% os desfechos cardiovasculares, tais como acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio.

Com relação aos AGs poli-insaturados, os principais da série ômega-6 encontrados na dieta são o linoleico (C18:2, v-6) e o araquidônico (C20:4, v-6), presentes principalmente nos óleos de milho e girassol, enquanto o principal da série ômega-3 é linolênico (C18:3, v-3) encontrado nos óleos de soja, canola e linhaça. Os AGs linoleico e linolênico são essenciais ao ser humano, pois as células dos mamíferos não têm capacidade de inserir uma dupla ligação (dessaturar) antes do carbono 9 da cadeia dos AGs. Os AGs eicosapentenoico (C20:5, v-3) e docosa-hexenoico (C22:6, v-3) presentes na gordura dos peixes de águas frias e profundas, não são essenciais aos humanos, pelo fato de serem sintetizados a partir do ácido linolênico. As razões pelas quais os AGs poli-insaturados não elevam a colesterolemia são:

- Reduzem a produção hepática de VLDL, precursora das partículas de LDL, tanto pelo maior catabolismo hepático de AG nos peroxissomos, quanto pela interferência com receptores nucleares

- Diminuem a secreção das partículas de VLDL por reduzir a expressão de MTI (*microsomal triacylglycerol transfer protein*), proteína responsável pela ligação dos triglicerídios à apolipoproteína B, condição necessária para a formação dessas partículas
- Promovem maior fluidez das membranas do hepatócito, o que altera a atividade dos receptores de LDL-c, e da quantidade de receptores hepáticos B/E. Parece que estes ácidos graxos não aumentam o mRNA para o receptor de LDL-c, sugerindo que a regulação ocorra em nível pós-traducional, em razão da abundância da proteína do receptor
- Ocupam mais espaço nas partículas de LDL-c, limitando a capacidade desta partícula em transportar o colesterol. Isto ocorre em função da presença da dobra na cadeia de carbono proporcionada pela configuração *cis* da dupla ligação. É importante lembrar que os poli-insaturados de configuração *trans* não apresentam tal propriedade, pois têm cadeia retilínea de carbono e comportam-se como a gordura saturada.

Os AGs poli-insaturados participam ainda na redução da atividade transcripcional de SREBP (*sterol regulatory element-binding protein*), responsável por controlar a expressão de genes envolvidos na lipogênese. Além disso, o menor acúmulo de gordura no tecido hepático mediante o consumo destes ácidos graxos está associado à sua capacidade de induzir processos oxidativos mediados pelo PPAR α (*peroxisome proliferator-activated receptors alpha*).

► Ácidos graxos *trans*

Caracterizados pela presença de 2 átomos de hidrogênio localizados em lados opostos da dupla ligação na cadeia carbônica, os AGs *trans* podem ser sintetizados a partir da fermentação de bactérias em ruminantes, razão pela qual são achados em pequena quantidade na carne e no leite. Nesses produtos são encontrados o ácido vacênico, o qual não se relaciona com aumento de risco cardiovascular. No entanto, o principal ácido graxo *trans* consumido na dieta é o elaídico, produzido pela hidrogenação catalítica dos óleos vegetais, conferindo consistência de semissólida a sólida. O consumo de produtos ricos em AG *trans* produzidos industrialmente está associado ao

aumento substancial do risco para DCV, em razão de esses AGs apresentarem cadeia de carbono rígida e linear, semelhante à de um AG saturado. Os principais alimentos industrializados produzidos com gordura *trans* são biscoitos, bolachas recheadas, empanados do tipo *nuggets*, sorvetes cremosos, tortas e alimentos comercializados em restaurantes *fast-food*.

As ações do ácido elaiídico sobre o risco cardiovascular incluem:

- Elevação da concentração plasmática de colesterol e de LDL-c, redução na concentração de HDL-c
- Diminuição de HDL₂, subfração mais sensível a modificações alimentares. A redução dessas partículas está associada ao maior catabolismo da apolipoproteína A1, a principal proteína da HDL, e à maior atividade da proteína de transferência de colesterol (CETP)
- Redução da expressão dos transportadores ABCA1, que são responsáveis pelo efluxo de colesterol dos macrófagos arteriais para as partículas de HDL
- Induzem o desenvolvimento da placa aterosclerótica proporcionando acúmulo de gordura e infiltrado de macrófagos
- Induzem apoptose de células endoteliais mediada pela ativação da via das caspases.

A magnitude da sua associação a DCV, obesidade e diabetes não pode, no entanto, ser o resultado apenas da ação destes AG sobre os lipídios no plasma. Provavelmente, outras ações sobre inflamação, disfunção endotelial, adiposidade visceral e RI devem ser consideradas. Os AG *trans* aumentam a quantidade de ácidos graxos livres (AGL) na circulação e diminuem a expressão da proteína estimuladora de acilação (ASP). As ASPs estão envolvidas na síntese de TG e modulam a captação tanto de TG quanto de glicose pelo adipócito. É importante destacar que essa captação de glicose mediada pela ASP é independente da ação da insulina. Desta maneira, a diminuição destas proteínas no plasma, induzida pelo consumo de AG *trans*, contribui indiretamente para a RI periférica.

Com relação ao efeito específico dos AGs sobre a inflamação, diversos estudos têm encontrado forte associação entre o consumo de ácidos graxos *trans* e saturados à síntese de biomarcadores inflamatórios, tais como interleucina-6 (IL-6) e da proteína C reativa (PCR), em comparação aos AG mono e poli-insaturados.

Todas as diretrizes internacionais recomendam o consumo mínimo de ácidos graxos *trans* na dieta e a OMS projeta para o ano de 2025 a sua retirada total, com a finalidade de reduzir o risco cardiovascular (RCV) e a ocorrência de novos casos de diabetes tipo 2.

► Ácidos graxos ômega-3

Os AGs da série ω -3 – α -linolênico (ALA), eicosapentaenoico (EPA) e docosa hexaenoico (DHA) – apresentam o maior comprimento de cadeia e são altamente poli-insaturados. Relacionam-se com a redução moderada de TG, pois diminuem a atividade da enzima diacilglicerolaciltransferase (DGAT), responsável pela síntese hepática de TG, que diminui a secreção hepática de partículas de VLDL. Além disso, aumentam a atividade transcripcional de PPAR- α , envolvido na síntese da lipoproteína lipase.

Com relação a sua ação sobre vias inflamatórias, tanto os ácidos graxos da série ω -3 quanto ω -6 são precursores da síntese de prostaglandinas e leucotrienos, envolvidos em processos de coagulação e inflamação, respectivamente (Figura 55.1). Os ω -6 participam da via inflamatória e os ω -3 ativam a via anti-inflamatória. A produção de eicosanoides pelas plaquetas e células da parede vascular modula os processos fisiológicos, inclusive complacência arterial, fluidez, agregação plaquetária e inflamação, minimizando o risco de atherosclerose. O balanço entre a produção das prostaglandinas é essencial para a prevenção de complicações trombóticas, por esta razão a ingestão adequada da série ω -3 e ω -6 é necessária para a manutenção da integridade vascular e na prevenção de complicações trombóticas. Todos esses efeitos contribuem para redução no RCV conforme demonstrado em estudos epidemiológicos e intervencionais.

A recomendação diária de AG ω -3 é de aproximadamente 1,5 g, e a ingestão moderada de óleo de soja ou canola fornece as quantidades necessárias desse AG, não sendo imprescindível sua suplementação na dieta. Com relação à manutenção da proporção de ω -6 e ω -3 na prevenção cardiovascular, o estudo europeu OPTILIF reafirmou que muito além da manutenção da proporção entre ω -6 e ω -3 na dieta, deve-se garantir o consumo das quantidades recomendadas.

► Esteróis

O principal esterol da dieta é o colesterol, presente apenas nas gorduras de origem animal, sendo a gema de ovo, o leite e derivados, a carne bovina, a pele de aves e miúdos suas principais fontes alimentares. O consumo diário médio de colesterol é de aproximadamente 200 mg a 300 mg e estudos epidemiológicos mostraram forte associação entre seu alto consumo e o desenvolvimento precoce da aterosclerose, conforme demonstrado em países como a Finlândia e os EUA. Apesar de o colesterol alimentar relacionar-se com a elevação do colesterol plasmático, seu efeito é menor quando comparado com a ingestão de AGs saturados e *trans*, ou mesmo quando comparado ao consumo total de gordura. Isso ocorre pelo fato de o principal contribuinte para o *pool* de colesterol no organismo ser proveniente da síntese endógena mediada pela enzima HMGCOA redutase. Por isso o colesterol alimentar exerce menor influência sobre a colesterolemia.

Assim como o colesterol, o consumo de fitosterol na dieta também é de aproximadamente 200 a 300 mg/dia, e varia de acordo com o consumo de vegetais pelo indivíduo. Os fitoesteróis são minimamente absorvidos no intestino e apresentam-se em pequenas concentrações no plasma. Seu principal efeito é reduzir a concentração plasmática de colesterol, em razão de interferirem na solubilização e incorporação do colesterol dentro da micela, aumentando sua excreção fecal. Por este motivo, o National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III) incluiu a utilização de 3 g d fitoesterol no tratamento da hipercolesterolemia moderada.

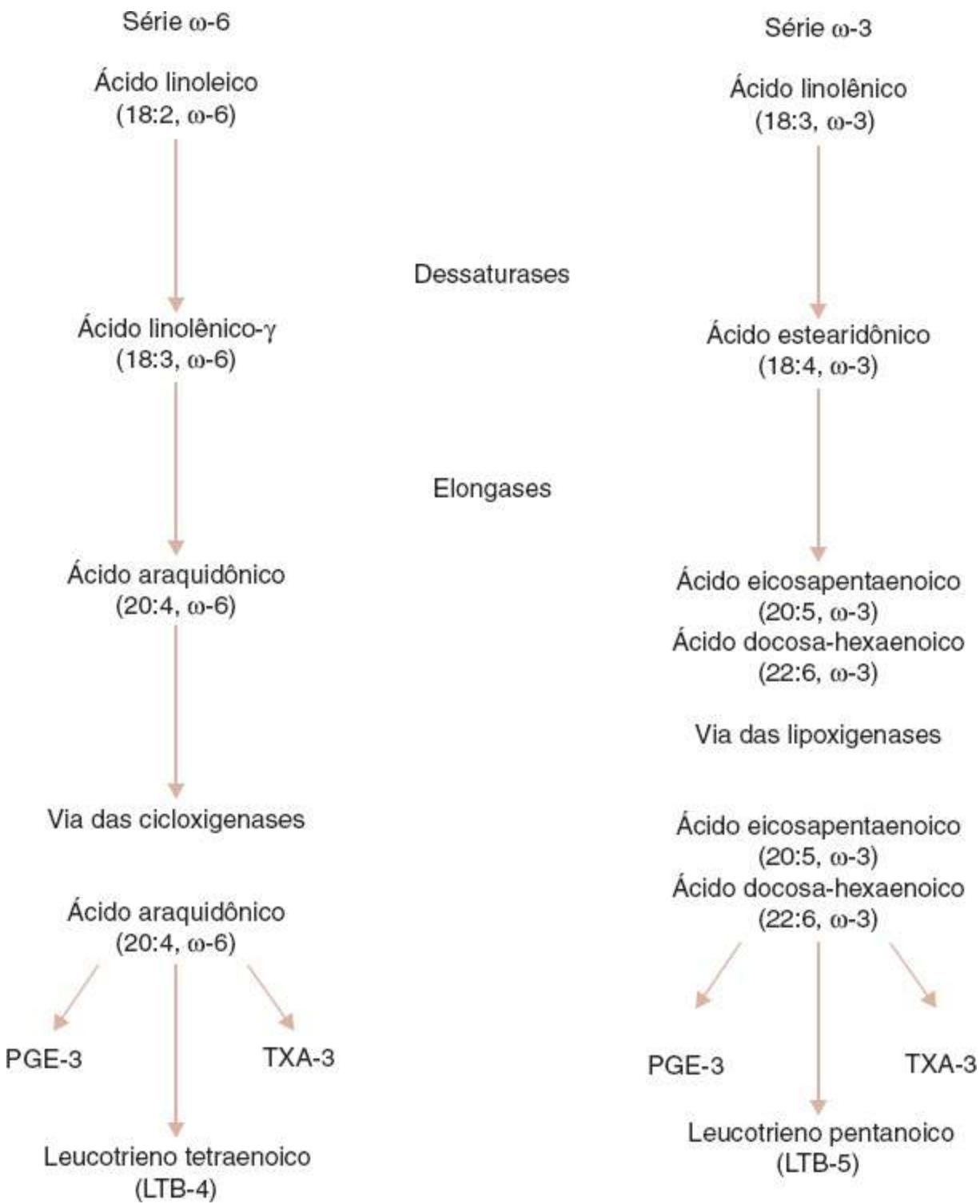


Figura 55.1 Efeitos dos ácidos graxos araquidônico e eicosapentanoico sobre a ativação/inibição da produção de mediadores inflamatórios. O ácido linoleico é convertido a ácido araquidônico enquanto o ácido alfalinolênico, o eicosapentanoico e o docosa-hexanoico por meio das dessaturases. O ácido araquidônico é o precursor das prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos da série par (PGE-2, TXA-2 e LTB-4 respectivamente), que têm atividade pró-inflamatória, vasoconstritora e promovem

agregação plaquetária. O ácido eicosapentaenoico é convertido em prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos da série ímpar (PGE-3, LTB-5 e TXA-3, respectivamente) com ações potencialmente anti-inflamatórias e antitrombóticas. Dessa maneira, o ω-3 e o ω-6 competem por enzimas em vias metabólicas. O ácido araquidônico também é precursor da síntese de epóxidos, potentes vasoconstritores e responsáveis pelo aumento do depósito de cálcio nas células endoteliais. Modificada de James MJ Gibson RA, Cleland LG. 2001.

Recomendações nutricionais (NCEP ATPIII)

As recomendações nutricionais para o tratamento das dislipidemias baseiam-se nas diretrizes do NCEP-ATPIII. Quando comparadas à anterior, observa-se que houve inclusão do uso de escore de Framingham, alteração das modificações nos valores de referência de lipídios e de lipoproteínas plasmáticas, alteração na distribuição de nutrientes da dieta, intensificando a implementação nutricional e os aspectos relacionados com a SM. A mudança no estilo de vida, que abrange a adequação da dieta, a prática de atividade física e a mudança comportamental, foi o principal destaque desta diretriz.

Foram estratificados níveis de evidência para a alteração de nutrientes na dieta (Tabela 55.1).

► Ácidos graxos saturados

- Aumento da incidência de doença coronariana (C2)
- Redução da ingestão de gordura saturada diminuindo o risco para doença coronariana (A1, B1).

Tabela 55.1 Estratificação de níveis de evidência científica.

Categoria do tipo de evidência	Descrição do tipo de evidência
A	Ensaios clínicos randomizados, com maior número de participantes e adequadamente controlados
B	Pequenos ensaios controlados
C	Estudos observacionais e metabólicos

D	Experiência clínica
Impacto da evidência	Descrição do impacto da evidência
1	Evidência muito forte
2	Evidência moderadamente forte
3	Tendência forte

► Ácidos graxos trans

- Elevam o LDL-c (A2)
- Estudos prospectivos sustentam a associação entre o consumo de *trans* e a incidência de doença coronariana (C2).

► Colesterol

- Alto consumo de colesterol aumenta o LDL-c (A2, B1)
- Redução da ingestão de colesterol de alto para baixo diminui o LDL-c na maioria das pessoas (A1, B1).

► Ácidos graxos monoinsaturados

- Reduzem o LDL-c em relação aos AG saturados (A2, B2)
- Não diminuem o HDL-c e não aumentam os TG (A2, B2)
- Dieta rica em monoinsaturados provenientes de frutas, vegetais e grãos integrais e com baixo teor de gordura é associada à diminuição do RCV (C1).

► Ácidos graxos poli-insaturados

- O ácido linoleico, em substituição aos AG saturados, reduz o LDL-c (A1, B1)
- Podem causar pequena redução do HDL-c, em comparação com os AC monoinsaturados (B2)
- Estudos clínicos controlados mostram que a substituição de gordura saturada por poliinsaturada reduz o RCV (A2, B2).

► Estanóis/Esteróis

- Ingestão de 2 a 3 g/dia de estanóis/esteróis reduz entre 6 e 15% o LDL-c (A2, B1).

► Proteína de soja

- Alta ingestão de proteína de soja causa pequena redução do LDL-c, especialmente quando em substituição a gorduras de origem animal (A2, B2).

► Ácidos graxos ômega-3

- Os mecanismos pelos quais os AGs ω-3 reduzem os eventos coronarianos não são totalmente elucidados e podem ser múltiplos
- Evidências de estudos clínicos em prevenção secundária sugerem que altas doses de ω-3 reduzem o risco de evento coronariano e a taxa de mortalidade (A2, C2).

► Vitaminas

- Não há estudos randomizados e controlados que comprovem o fato de que a diminuição dos níveis de homocisteína com a ingestão de vitamina B₁₂, vitamina B₆ e ácido fólico reduza o RCV.

► Antioxidantes

- O estresse oxidativo do LDL-c está envolvido com o processo de aterogênese. Entretanto, até o momento os estudos clínicos não demonstraram que a suplementação da dieta com antioxidantes reduza o RCV (A2).

Recomendação nutricional no tratamento da hipertensão

Estudos epidemiológicos evidenciam correlação significativa entre sobrepeso e obesidade, principalmente visceral, e hipertensão arterial sistêmica (HAS) nas diferentes faixas etárias. Portanto, o tratamento da obesidade é fundamental para o controle da pressão arterial (PA) e deve basear-se na mudança comportamental e na

adesão a um plano alimentar saudável. Sendo assim, recomenda-se o consumo de dieta com menor valor calórico (Tabela 55.2), que contenha nutrientes, cuja ação na redução da PA já tenha sido demonstrada. Diversas investigações mostraram a eficiência da intervenção nutricional na melhora da PA; dentre eles, o mais relevante estudo de intervenção é o DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). Os participantes desse estudo consumiam quantidades superiores a 12 g de sal por dia e foram orientados ao consumo de 6 g. Além do controle da ingestão de sódio a redução mais significativa na PA foi associada ao maior consumo de frutas, hortaliças e laticínios com baixos teores de gordura. Esta intervenção promoveu a redução significativa tanto da PA sistólica como da diastólica em indivíduos de ambos os sexos, em comparação ao grupo-controle, e foi maior em indivíduos hipertensos, em relação aos normotensos. Outro estudo relevante publicado recentemente foi conduzido em mulheres hipertensas por um período de 14 anos e demonstrou que a dieta DASH provocou uma redução de 14% na PA. Finalmente, a eficiência deste padrão alimentar foi comprovada em metanálise que demonstrou relação inversa entre o consumo de alimentos ricos em potássio e magnésio com HAS. Ao contrário, dietas ricas em AG saturados e, portanto significativamente deficientes em vegetais, relacionam-se positivamente com a elevação da PA e a mortalidade cardiovascular. Outra metanálise mais recente mostrou a associação inversa entre o consumo de dieta DASH e biomarcadores de RCV. Portanto, as diretrizes norte-americanas de HA indicam a recomendação da dieta DASH para o controle da PA, com nível “A” de evidência.

Tabela 55.2 Componentes essenciais para a terapêutica de mudança de estilo de vida.

Componente	Recomendação
Nutrientes que elevam o LDL-c	
Ácidos graxos saturados*	< 7% do total do VCT
Colesterol alimentar	< 200 mg/dia
Opções terapêuticas para a redução do LDL-c	
Estanóis/esteróis	2 g/dia
Aumento da ingestão de fibras solúveis	10 a 25 g/dia
Total de calorias	Ingestão calórica ajustada para a manutenção do peso desejado e prevenção de ganho

	ponderal
Atividade física	Inclusão de exercício moderado que gaste no mínimo 200 kcal/dia.

*Não há consenso até o momento em relação à quantidade máxima de gordura *trans* permitida na dieta; no entanto, preconiza-se o menor consumo possível destes ácidos graxos. LDL-c: colesterol de lipoproteínas de baixa densidade; VCT: valor calórico total.

Critérios recomendados na dieta DASH (Tabela 55.3):

- Evitar o uso de produtos industrializados e molhos prontos ricos em sal
- Adequar o consumo de doces e evitar o consumo de bebidas preparadas com açúcar
- Incluir no cardápio carne de vaca magra, peixe e frango, limitando o consumo de gordura saturada
- Consumir 4 a 5 frutas por dia, em média
- Optar pelo consumo de leite e derivados desnatados
- Incluir alimentos integrais, tais como cereais, pão integral etc.
- Adicionar frutas oleaginosas à dieta (castanhas e nozes) ou leguminosas (feijão, ervilha, lentilha)
- Adequar o consumo de gorduras na dieta, priorizando os óleos vegetais, ricos em A_{linoleico} poli e monoinsaturados.

Com relação à restrição de sal na dieta, a resposta é muito heterogênea, provavelmente em razão de implicações genéticas ainda não totalmente elucidadas. Desta maneira, existem indivíduos com maior ou menor sensibilidade ao sal. A taxa de filtração glomerular e a reabsorção tubular de sódio podem ser estimuladas naqueles com maior sensibilidade ao sal. Este fato pode redundar em piora progressiva da função renal e, posteriormente, comprometimento de órgãos-alvo. Estudos de intervenção mostram que o baixo consumo de sódio entre indivíduos hipertensos reduzi tanto a PA sistólica como a diastólica. Demonstrou-se também redução da PA em indivíduos hipertensos resistentes. Pelos resultados obtidos nestes estudos, a redução do consumo de sal na dieta deve ser estimulada, especialmente ao se considerar que a população brasileira consome o dobro de sal aconselhado. A recomendação diária de sódio é de 2,4 g, ou seja, aproximadamente, 6 g de sal de cozinha. A alta ingestão de sal é, na maioria das vezes, atribuída tanto ao consumo de

produtos industrializados, como pela adição de sal em refeições às quais previamente já foi adicionado ao preparo. Desta maneira, o uso de saleiro de mesa estimula o seu maior consumo. A recomendação de dieta hipossódica possui nível de evidência B.

Tabela 55.3 Recomendação de macronutrientes para a terapêutica de mudança de estilo de vida.

Componente	Recomendação
Gordura poli-insaturada	Até 10% do VCT
Gordura monoinsaturada	Até 20% do VCT
Gordura total	25 a 35% do VCT
Carboidratos**	50 a 60% do VCT*
Fibras totais	20 a 30 g/dia
Proteínas	Aproximadamente 15% do VCT

*O ATP III possibilita o aumento de gordura até 35% do VCT e redução de carboidratos para 50% em indivíduos portadores de síndrome metabólica. O aumento da ingestão de gordura deve ocorrer na forma de ácidos graxos poli-insaturados e monoinsaturados.

**Carboidratos complexos, especialmente grãos integrais, frutas e vegetais.

Fonte: NCEP ATP III – 2003.

VCT: valor calórico total.

Tratamento nutricional do diabetes

A obesidade é provavelmente o principal fator implicado no desenvolvimento da RI, alteração que, dependendo de fatores hereditários, pode culminar no aparecimento do diabetes *mellitus* (DM). Assim, ao se estabelecer a terapia nutricional no tratamento do obeso diabético, é fundamental a indicação de terapêuticas recomendadas para o emagrecimento, dentre as quais está o ajuste de calorias na dieta.

A fisiopatologia do diabetes relaciona-se diretamente com o metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, razão pela qual a nutrição desempenha importante papel no seu controle. Pela forte implicação dos carboidratos da dieta sobre o controle glicêmico, acreditava-se, inicialmente, que estes deveriam ser retirados ou minimamente consumidos. Atualmente, sabe-se que não há restrição quanto ao tipo de carboidrato a ser consumido, desde que as quantidades estejam adequadas. Recentes

diretrizes publicadas sobre o tratamento do diabetes refletem uma abordagem mais flexível com relação às intervenções nutricionais.

A principal ênfase no tratamento dietético deve ser sobre o controle glicêmico e a prevenção de fatores de RCV.

N a Tabela 55.4 é apresentado o resumo das recomendações nutricionais das principais diretrizes para o controle do diabetes da *American Diabetes Association* (ADA), da *European Association for Study of Diabetes* (EASD) e do *Diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK*.

► Carboidratos

A OMS e as diretrizes internacionais para o tratamento do diabetes recomendam consumo mínimo de 130 g de carboidratos por dia, que devem contribuir com 55% das calorias da dieta.

Tabela 55.4 Resumo das diretrizes nutricionais para o controle do diabetes.

	ADA	EASD	UK
Carboidratos + AGM	60 a 70%	60 a 70%	48% (CH) + 12% AGM
Sacarose	10%	10%	12 a 14%
Lipídios	< 35%		35 a 36%
Ácidos graxos			
Saturados	< 7%	< 7 a 10%	6%
Poli-insaturados	< 10%	10%	13%
Trans	Não recomendado		

AGM: ácidos graxos monoinsaturados; CH: carboidratos.

(Valores expressos em porcentagem do valor calórico total da dieta.)

Os carboidratos classificam-se em monossacarídos (glicose, frutose e galactose), dissacarídos (sacarose e lactose) e polissacarídos (amido). Os dissacarídos são carboidratos de rápida absorção, sendo a sua principal fonte na dieta a sacarose, encontrada na cana-de-açúcar e no mel. Já os polissacarídos são formados por várias

moléculas de monossacarídios e o principal representante na dieta é o amido, presente em alimentos tais como grãos, batata, arroz, pães, farinhas, mandioca, mandioquinha, leguminosas e massas.

Os carboidratos também são fontes de fibras que podem ser classificadas em solúveis (betaglucanos, pectina e goma) ou insolúveis (celulose, hemicelulose e lignina). Todos os alimentos vegetais têm uma mistura de diferentes fibras e os seus componentes predominantes são mostrados na Tabela 55.5.

Tanto a ADA como a American Dietetic Association recomendam o consumo de 20 g a 35 g de fibras/dia ou 14 g de fibras para cada 1.000 kcal diárias. A ação das fibras já foi evidenciada em diversos estudos clínicos, que demonstraram sua ação na prevenção e no controle de doenças crônicas, mais especificamente o DM. Fibras solúveis previnem os picos hiperglicêmicos pós-prandiais por diminuírem a velocidade de absorção de glicose. Mais recentemente demonstrou-se também que a ingestão adequada de fibras na dieta eleva os níveis de adiponectina, o que resulta na melhora da sensibilidade à insulina, na redução de inflamação e na melhora da concentração plasmática de glicose em diabéticos.

Além disso, as fibras solúveis podem contribuir minimamente para a redução da concentração plasmática de colesterol, em razão de diminuírem a absorção intestinal de ácidos biliares. Esta condição induz a mobilização de colesterol hepático para a produção de novos ácidos biliares.

Apesar desse efeito, estudos com suplementação de fibras não se mostraram eficientes na redução da colesterolemia e evidenciaram a importância do acompanhamento de dieta balanceada contendo alimentos ricos em fibras.

► Sacarose

Diversos estudos clínicos demonstraram que a sacarose não piora o controle glicêmico, no entanto, é importante ressaltar que o consumo de alimentos ricos em açúcar pode ser prejudicial em outros aspectos metabólicos. Na sua maioria, são também alimentos ricos em gordura e com baixo teor de fibras, vitaminas e minerais, que contribuem para elevação do RCV e para o desenvolvimento da obesidade.

A American Diabetes Association recomenda ingestão máxima de 10% das calorias

na forma de sacarose e, evidencia que o consumo de açúcar deve ocorrer juntamente com alimentos ricos em fibras. Para pacientes que utilizam sacarose, o controle glicêmico e a ocorrência de complicações devem ser considerados. Recomenda também o monitoramento do consumo de carboidratos, seja por meio de contagem de carboidratos, lista de substituições ou estimativas com base em experiência clínica (nível de evidência A).

Tabela 55.5 Principais fibras alimentares.

Grupo alimentar	Polímeros
Cereais (aveia)	Celulose, arabinose, betaglucanos, lignina, mucilagens, amido resistente
Frutas e hortaliças	Celulose, pectina, xiloglucanos, lignina
Sementes	Celulose, galactomananos

Em 2014, o rascunho da nova diretriz da OMS para consumo de açúcares mantém a recomendação de 2002 para a ingestão de açúcar, ou seja, inferior a 10% das calorias totais. No entanto, destaca benefícios adicionais à saúde, tais como a prevenção de doenças crônicas não transmissíveis, da ingestão inferior a 5% das calorias totais na forma de açúcar. Esta recomendação inclui tanto dissacarídios (sacarose) quanto monossacarídios (glicose e frutose), produtos industrializados que utilizem estes carboidratos na composição, além dos açúcares naturalmente presentes em alimentos tais como xaropes, sucos de frutas e mel. Dependendo do grau de controle do diabetes e da presença de complicações, a sacarose pode influenciar diferentemente a concentração plasmática de glicose, portanto, sua quantidade na dieta deve ser individualmente calculada.

► Álcool

Recomenda-se moderação quanto ao consumo de álcool, especialmente em pacientes obesos, em virtude do alto teor calórico (7 kcal/g) e, também, por induzir a elevação da trigliceridemia. O álcool é metabolizado preferencialmente pela via da álcool desidrogenase, enzima responsável pela sua conversão em acetil-CoA, precursor da síntese de ácidos graxos, que culmina, portanto, na síntese de TG. Em diabéticos, induz

tanto o aparecimento de hipoglicemia, por inibir a neoglicogênese hepática, como um quadro de hiperglicemia quando consumido com grande quantidade de carboidratos. A ADA faz as seguintes considerações quanto ao consumo de álcool: adverte para uma ingestão moderada entre adultos, com consumo máximo de duas doses para homens e uma dose para mulheres (nível de evidência E); com a finalidade de prevenir a hipoglicemia em diabéticos que utilizam insulina, o álcool deve ser ingerido juntamente com alimentos (nível de evidência E); não se recomenda o uso de álcool para pacientes portadores de hipertrigliceridemia e neuropatia diabética. Quando ingerido juntamente com carboidratos em bebidas mistas, provoca hiperglicemia (nível de evidência B, não uma recomendação).

Também é recomendada ingestão moderada de álcool na tentativa de prevenir as complicações do diabetes e reduzir risco cardiovascular (nível de evidência E).

► Proteínas

Não há evidência para a restrição do consumo de proteínas com o objetivo de prevenir doença renal em diabéticos. A recomendação deste macronutriente baseia-se naquela indicada para a população geral, ou seja, 0,8 a 1,0 g/kg de peso corporal, mesmo para os indivíduos com início de doença renal. No entanto, indica-se 0,8 g de proteína no estado mais avançado de doença renal (nível de evidência B). Seu aumento deve ser recomendado para pacientes submetidos à diálise.

Considerações finais

O tratamento dietético da obesidade e suas comorbidades, tais como dislipidemias, HAS e diabetes, baseia-se na recomendação de dieta hipocalórica e deve sustentar a composição percentual de nutrientes fundamentada nas Diretrizes preconizadas pela ADA, NCEP e AHA. Recomenda-se controle rigoroso com relação à quantidade e qualidade da gordura, bem como adequação do consumo de sal e açúcar na dieta.

Bibliografia recomendada

Afonso Mda S, Castilho G, Lavrador M *et al.* The impact of dietary fatty acids on macrophage cholesterol homeostasis. J Nutr Biochem. 2014;25(2):95-103.

American Diabetes Association Task Force for Writing Nutrition Principles and Recommendations for the Management of Diabetes and Related Complications. *J Am Diet Assoc.* 2002; 102(1):109-18.

American Diabetes Association position statement: evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(1):109-18.

Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA*et al.* Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):969-73.

Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter *Aet al.* Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med.* 2010;170(2):126-35.

Buonacorso V, Nakandakare ER, Nunes V*Set al.* Macrophage cholesterol efflux elicited by human total plasma and by HDL subfractions is not affected by different types of dietary fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(5):1270-7.

Choudhary P. Review of dietary recommendations for diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;65 Suppl 1:S9-S15. Review.

Dumler F. Dietary sodium intake and arterial blood pressure. *J Ren Nutr.* 2009;19(1):57-60. Review.

Eckel RH, Borra S, Lichtenstein AH*et al.* Trans Fat Conference Planning Group. Understanding the complexity of trans fatty acid reduction in the American diet: American Heart Association Trans Fat Conference 2006: report of the Trans Fat Conference Planning Group. *Circulation.* 2007;115(16):2231-46.

Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation and serum fatty acid composition. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1362-8.

Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA.* 2009;302(4):401-11.

Franz M, Bantle J, Beebe C*et al.* Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care.* 2002; 25:148-98.

Garbarino J, Sturley SL. Saturated with fat: new perspectives on lipotoxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009; 12(2):110-6.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL*et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):143-52.

Greenberg I, Stampfer MJ, Schwarzfuchs D*et al.* DIRECT Group. Adherence and

success in long-term weight loss diets: the dietary intervention randomized controlled trial (DIRECT). Am Coll Nutr. 2009; 28(2):159-68.

Griffin BA. How relevant is the ratio of dietary n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids to cardiovascular disease risk? Evidence from the OPTILIP study. Curr Opin Lipidol. 2008; 19(1):57-62.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005; 112:2735-52.

Hannan JM, Ali L, Rokeya *et al.* Soluble dietary fibre fraction of Trigonella foenum-graecum (fenugreek) seed improves glucose homeostasis in animal models of type 1 and type 2 diabetes by delaying carbohydrate digestion and absorption, and enhancing insulin action. Br J Nutr. 2007;97(3):514-21.

Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E *et al.* Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2009; 119(6):902-7.

Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2010; 91(1):46-63.

Iqbal R, Anand S, Ounpuu S *et al.*, for the INTERHEART Study. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries results of the INTERHEART Study.

Jackson KG, Maitin V, Leake DS *et al.* Saturated fat-induced changes in Sf 60-400 particle composition reduces uptake of LDL by HepG2 cells. J Lipid Res. 2006; 47(2):393-403.

Jenkins DJA, Wolever TMS, Jenkins AL. Starchy foods and glycemic index. Diabetes Care. 1988; 11:149-59.

Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH *et al.* Glycemic index of foods: a physiologic basis for carbohydrate exchange. Am J Clin Nutr. 1981; 34:362-6.

Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. Curr Opin Lipidol. 2008; 19(3):242-7.

Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. J Am Coll Cardiol. 2008; 51(3):249-55.

Kerr D, Cheyne E, Thomas P *et al.* Influence of acute alcohol ingestion on the hormonal responses to modest hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes. Diabet Med.

2007; 24(3):312-6.

Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB *et al.* Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr.* 2005; 135(3):562-6.

Lottenberg AM, Afonso Mda S, Lavrador M *et al.* The role of dietary fatty acids in the pathology of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem.* 2012;23(9):1027-40.

Luscombe ND, Clifton PM, Noakes M, Parker B, Wittert G. Effects of energy-restricted diets containing increased protein on weight loss, resting energy expenditure, and the thermic effect of feeding in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(4):652-7.

Machado RM, Nakandakare ER, Quintao EC *et al.* Omega-6 polyunsaturated fatty acids prevent atherosclerosis development in LDLr-KO mice, in spite of displaying a pro-inflammatory profile similar to trans fatty acids. *Atherosclerosis.* 2012; 224(1):66-74.

Mayer-Davis EJ. Towards understanding of glycaemic index and glycaemic load in habitual diet: associations with measures of glycaemia in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Br J Nutr.* 2006; 95(2):397-405.

Mensink RP, Zock PL, Kester AD *et al.* Effects of dietary fatty acids on plasma lipids: a meta-analysis of 60 controlled trials *Am J Clin Nutr.* 2003; 77:1146-55.

Miller ER, Erlinger TP, Appel LJ. The effects of macronutrients on blood pressure and lipids: an overview of the DASH and Omni Heart Trials. *Curr Atheroscler Rep.* 2006; 8(6):460-5.

Nappo F, Esposito K, Cioffi Met *et al.* Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:1145-50.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.

Pimenta E, Gaddam KK, Oparil Set *et al.* Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension.* 2009; 54(3):475-81.

Pi-Sunyer X. Do glycemic index, glycemic load, and fiber play a role in insulin sensitivity, disposition index, and type 2 diabetes? *Diabetes Care.* 2005;28(12):2978-9.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension(DASH) diet. DASH - Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001; 344:3-10.

- Sheard NF, Clark N, Brand-Miller JC *et al.* Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the american diabetes association. *Diabetes Care*. 2004; 27(9):2266-71.
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB *et al.* Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease 1-4. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91:502-9.
- Skinner TC, Hampson SE. Personal models of diabetes in relation to self-care, well being, and glycemic control a prospective study in adolescence. *Diabetes Care*. 2001; 24:828-33.
- Skrabal F, Herholz H, Neumayr M *et al.* Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness and to enhanced proximal tubular reabsorption. *Hypertension*. 1984; 6:152-8.
- Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR *et al.* Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134:1-11.
- Warensjö E, Sundström J, Vessby B *et al.* Markers of dietary fat quality and fatty acid desaturation as predictors of total and cardiovascular mortality: a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88(1):203-9.
- WHO. Ensuring progress on noncommunicable diseases in countries. Disponível em http://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/en/. Acesso em: 25 de novembro de 2014.
- WHO. WHO opens public consultation on draft sugars guideline. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2014/consultation-sugar-guideline/en/>. Acesso em 21 de dezembro de 2014.
- Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Primary Care: Guidelines for Healthy Weight.] *Engl J Med*. 1999; 341:427-34.

*A notação 14:0 refere-se ao número de carbonos e de duplas ligações. No caso do ácido mirístico, existem 14 átomos de carbono e nenhuma dupla ligação. O mesmo raciocínio com 16:0.

Abordagem Dietoterápica da Obesidade na Infância e na Adolescência

Adriana Servilha Gandolfo

Introdução

A prevalência de obesidade em crianças e adolescentes tem aumentado drasticamente nas 3 últimas décadas na maior parte dos países, constituindo um dos mais significativos problemas nutricionais da atualidade. A situação é tão preocupante que a Organização Mundial da Saúde (OMS) já a considera uma epidemia. No Brasil, dados recentes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram aumento na prevalência de sobre peso em crianças e adolescentes, entre 6 e 18 anos de idade, de 4,1% para 13,9%, no período entre 1974 e 1997.

Em um mundo globalizado onde um dos pilares é a formação de consumidores e de centros comerciais, em substituição à formação de cidadãos e comunidades, foram alterados os valores, os costumes, as relações com o trabalho, a vida familiar e o lazer. A obesidade pode ser compreendida como um efeito colateral dessas mudanças. Observa-se cada vez mais que pais e mães concentram esforços no crescimento profissional e material para manterem seu poder aquisitivo e se conservarem no mercado de trabalho competitivo e exigente de produtividade e eficiência. Sem tempo, não têm disposição para o convívio com os filhos. Atualmente, restaurantes do tipo *fast-food* são o protótipo da vida contemporânea, marcada pelo consumo solitário de alimentos pré-processados.

Nesse cenário, a obesidade é o fruto de um sistema desconcertado de vida, sintoma de uma sociedade em crise, e a alimentação da criança e do adolescente obesos torna-

se um grande desafio no qual a abordagem dietoterápica deve ter enfoque na família para que obtenhamos mudanças no comportamento alimentar. Em uma revisão de literatura, é possível verificar vários estudos que mostram a influência dos familiares na alimentação da criança, que vai desde a aquisição, aceitação, preferência, conhecimento e comportamento frente aos alimentos. É necessário educar os pais, propor, acompanhar e monitorar modificações de comportamento da criança e dos familiares para que sejam obtidos resultados mais duradouros.

O profissional da área da saúde precisa oferecer um trabalho diferenciado para crianças e adolescentes obesos. Um estudo realizado no Reino Unido comparou 2 tipos de orientação nutricional realizados por nutricionistas. O primeiro era a prescrição dietética tradicional e o outro era uma orientação embasada em técnicas de mudança de comportamento, sem regras impostas, levando em consideração a opinião da criança ou adolescente, traçando metas e monitorando os resultados. Esta última apresentou melhores resultados no tratamento da obesidade infantil.

É necessário estabelecer estratégias de intervenção, e o envolvimento da criança ou do adolescente no processo é fundamental para obter bons resultados. A abordagem dietoterápica tem início a partir de um inquérito alimentar que possibilite obter o maior número de informações possíveis sobre a alimentação do paciente a fim de refletir também o sentimento que o comportamento alimentar envolve. Cada situação vai definir o tipo de inquérito alimentar a ser utilizado, se será o dia alimentar habitual, o recordatório de 24 h, o registro alimentar de 3 dias ou o questionário de frequência de alimentos. Para avaliar modificações (ou não) nas práticas alimentares, o recordatório de 24 h é um bom instrumento. O registro alimentar de 3 dias (sendo 2 dias durante a semana e 1 no final de semana) é solicitado para esclarecer de maneira mais adequada o que se passa no dia a dia da criança ou adolescente em relação às refeições, verificar a adesão ao plano alimentar orientado e fazer com que estes se conscientizem do que estão consumindo. O tratamento dietético deve levar em consideração que estamos lidando com crianças e deve preservar o consumo de guloseimas, mesmo que diariamente, porém de maneira disciplinada.

É importante enfatizar que há grande diferença entre fazer reeducação alimentar e prescrever orientação dietética. A primeira requer motivação, participação do paciente no processo e deve envolver a criança, a família, a sociedade, a escola e o governo. A

prescrição dietética implica medidas de intervenção imediata que respeitem as limitações atuais e que sejam factíveis.

O plano alimentar deve ser individualizado, e, se possível, realizado junto com o paciente e seu responsável, evitando a imposição de dietas rígidas e extremamente restritivas, que podem prejudicar o crescimento e desenvolvimento da criança ou adolescente, bem como causar comportamentos inapropriados.

Visto que o tratamento nutricional deve contemplar uma alimentação balanceada com distribuição adequada de macro e micronutrientes e orientação alimentar que possibilitem a escolha de alimentos de ingestão habitual ou de mais fácil aceitação, a Sociedade Brasileira de Pediatria apresenta algumas orientações.

► Orientações práticas para o atendimento a crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria

- Cuidado com a proibição de alimentos. Proibir o consumo de alimentos com elevado conteúdo calórico (p. ex., pães, doces, salgadinhos etc.) pode limitar a adesão ao tratamento. A melhor maneira de controlar sua ingestão é determinar a porção a ser servida/ingerida
- Estabeleça e organize os horários das refeições e dos lanches. São recomendadas 5 - 6 refeições diárias com um intervalo de 3 h entre elas. Além disso, deve-se incentivar o hábito de fazer o desjejum
- Oriente a criança e a família a realizarem a refeição em tempo adequado. Grande parte dos indivíduos obesos come rápido demais e mastiga insuficientemente os alimentos, o que pode interferir no mecanismo da saciedade e fazer com que a pessoa acabe comendo além de suas necessidades
- Incentive para que as refeições sejam feitas em local tranquilo, sem a interferência de televisão, videogame ou computador
- Nas refeições, ofereça um copo de suco, no máximo. O controle da ingestão de sucos e refrigerantes deve ser gradual. É comum a criança utilizar os líquidos para deglutiir rapidamente os alimentos, mastigando-os muito pouco dessa maneira
- Sanduíches são permitidos, desde que preparados com alimentos com baixo teor de gordura e sódio. Uma boa saída para torná-los saudáveis é lançar mão de recheios

menos gordurosos, como ricota, embutidos de aves, vegetais folhosos, tomate e queijo cottage

- Diminua a quantidade de alimentos gordurosos e frituras. Frituras devem ser feitas com menos frequência e ser substituídas por pratos assados ou grelhados. As aparas de gordura e a pele do frango devem ser removidas antes da cocção. Não existem grandes diferenças no valor calórico dos diversos tipos de carne (bovina, suína e ave). Troque biscoitos recheados pelos sem recheio. Restrinja a compra de alimentos pré-prontos e congelados e não adquira grandes quantidades de guloseimas para armazená-las em casa
- Incentive a criança e o adolescente a elevarem o consumo de frutas, verduras e legumes. A dica é utilizar preparações interessantes, que sejam consumidas por toda a família
- Combata o sedentarismo. Incentive brincadeiras ao ar livre, caminhadas, andar de bicicleta. No dia a dia, limite o tempo gasto diante da TV, do *videogame* e do computador. A criança não deve assistir a mais de 2 h de TV por dia.

■ *Dicas práticas*

- Substitua o leite integral e derivados pela versão semidesnatada, especialmente se houver dislipidemia associada
- Para aumentar o consumo de fibras, ofereça frutas e legumes com casca. Também não coe os sucos naturais e prefira sempre alimentos integrais
- Para aumentar a ingestão hídrica, incentive a criança ou o adolescente a levar sempre uma garrafinha de água na escola e em suas demais atividades, e ter como meta beber 2 garrafinhas durante o dia
- Prefira sempre os sucos da fruta, que contêm mais vitaminas e sais minerais. Caso não seja possível, opte pela polpa e, em último caso, pelo suco concentrado em garrafa. Não ofereça sucos de pacotinho, pois eles são ricos em açúcar
- Evite refrigerantes, porque, além de conterem muito açúcar, prejudicam a saúde dos ossos, causam irritabilidade gástrica e cárries
- Utilize pratos prontos apenas 2 vezes/semana
- Ao utilizar produtos semiprontos, asse-os sempre no forno em vez de fritar
- Ao preparar macarrão instantâneo, não utilize o tempero pronto que vem na

- embalagem – ele é muito rico em sódio; prepare um molho caseiro
- Não ofereça sobremesas lácteas logo após as refeições. Espere pelo menos 1 h, pois cálcio contido nessas sobremesas interage com o ferro consumido na refeição, prejudicando a absorção de ambos
 - Substitua os salgadinhos de pacote por pipoca feita em casa com óleo de soja
 - Retire o saleiro da mesa.

Composição da dieta

Para crianças, deve ser realizado um plano alimentar adequado segundo idade, sexo e fases de crescimento e desenvolvimento. Para adolescentes, deve-se utilizar a prescrição dietética com controle energético; pode ser reduzido cerca de 20 a 25% do valor calórico total em relação às recomendações do National Research Council (Recommended Dietary Allowances [RDA], 1989).

A distribuição calórica entre os macronutrientes da dieta considerada ideal, de acordo com as Dietary Reference Intakes (DRIs) de 2002 (www.nap.edu), para crianças entre 1 e 3 anos de idade deve ser: carboidratos, 45 a 65%, proteínas, 5 a 20%, e gorduras totais, 30 a 40%. Para crianças e adolescentes de 4 a 18 anos, a distribuição deve ser de carboidratos, 45 a 65%, proteínas, 10 a 30%, e gorduras totais, 25 a 35%.

► Gorduras

Os alimentos preferidos pelas crianças e adolescentes são ricos em gorduras saturadas e *trans*: biscoito recheado, salgadinho de pacote, sorvete, bolos recheados, batata frita, carne pré-processada do tipo hambúrguer e *steak*, pipoca de micro-ondas e chocolate. Estudos mostram que a ingestão excessiva desses alimentos pode contribuir para um ganho maior de peso quando comparado ao consumo de outros tipos de gordura. A gordura *trans* contribui para o aumento do LDL-c e diminui o HDL-c, agravando o risco de doença coronariana. Diante dos fatos, é importante deixar claro que é possível consumi-los desde que em quantidade controlada. Segundo a OMS, o consumo máximo permitido de gordura *trans* é de 2 g/dia, porém a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) Resolução nº 360 de 23/12/2003 legisla que todo produto que

contenha até 0,2 g de gordura *trans* por porção tem zero gordura. Dessa maneira, é possível que a criança ou o adolescente ultrapasse a recomendação diária, de acordo com a quantidade que ingira.

► Carboidratos

Existe uma grande preocupação sobre a predominância de alimentos ricos em carboidratos altamente processados e energéticos em muitas dietas, e a sua contribuição no aumento da prevalência das doenças relacionadas com a obesidade. Os carboidratos não digeríveis (fibras) apresentam potencial efeito benéfico na prevenção de doenças relacionadas com o estilo de vida. Aqueles que sofrem fermentação são de especial interesse, dentre eles, os pré-bióticos têm a capacidade de estimular o crescimento das bifidobactérias no cólon. A ingestão de uma dieta que privilegie a inclusão de carboidratos não digeríveis tem efeito benéfico comprovado, capaz de reverter e reduzir o excesso de peso.

► Produtos industrializados

Orientações de leitura de rótulo de produtos industrializados podem auxiliar famílias na escolha de produtos mais saudáveis. É importante alertá-los, por exemplo, que um sachê de tempero de macarrão instantâneo tem a quantidade de sódio recomendada para o dia inteiro. (A recomendação diária de sal é de 6 g, o que corresponde a 2.400 mg de sódio.)

A American Heart Association 2000 definiu que o alimento considerado saudável deve conter por porção recomendada para consumo:

- Gordura total: ≤ 3 g
- Gordura saturada: ≤ 1 g
- Colesterol: ≤ 20 mg
- Sódio: ≤ 480 mg.

► Produtos diet e light

Segundo a Anvisa, o alimento *diet* é aquele isento de um determinado nutriente para

atender a uma dieta específica.

O alimento *light* é aquele que contém menos de 25% de algum nutriente: gordura, proteína, carboidrato ou sódio.

Portanto, o uso, como regra, de alimentos *diet* não estaria indicado para o manejo da obesidade infantil. Além de não contribuírem na modificação do hábito alimentar, esses produtos podem não apresentar nenhum impacto na redução da ingestão total de calorias. Além disso, contêm adoçantes que não foram suficientemente estudados para que se possa usá-los a longo prazo com segurança na faixa etária pediátrica.

Os alimentos *light*, especialmente aqueles com redução do conteúdo de gordura, podem ser usados como coadjuvantes no tratamento dietético.

► Adoçantes

As indicações para o uso dessas substâncias em pediatria ainda não estão bem estabelecidas. Considera-se segura a sua utilização nessa faixa etária, desde que as doses recomendadas sejam respeitadas. Em crianças e adolescentes obesos que não apresentam intolerância à glicose nem diabetes *mellitus* (DM), é preferível modificar o hábito alimentar estimulando o consumo moderado de alimentos ricos em açúcar e de doces. De um modo geral, o seu uso é indicado para os pacientes portadores de DM ou obesos.

No Brasil, a legislação que regulamenta os diferentes tipos de adoçantes e suas respectivas composições é a Resolução nº 04/88 do Conselho Nacional de Saúde. Nessa Resolução, no entanto, não existem referências quanto ao seu uso em crianças.

Considerando a insuficiência de estudos conclusivos sobre os efeitos a longo prazo no crescimento e no desenvolvimento de crianças e adolescentes, o uso de adoçantes em pediatria deve ser bem controlado e evitado sempre que possível.

A conduta nutricional segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria pode ser dividida em 5 etapas:

■ Etapa 1

- Conheça a alimentação da criança ou do adolescente
- Estabeleça estratégias de atuação a curto e longo prazo

- Desmitifique conceitos inadequados como: “dietas para emagrecer” ou “vou comer apenas verduras e frutas”
 - Explique que não há alimentos proibidos, mesmo aqueles ricos em açúcar, sal e gorduras podem ser consumidos com moderação e quantidade controlada
 - Ensine alimentação saudável
- Etapa 2
- Avalie o comportamento: como é a mastigação, local onde realizam as refeições se há horário para estas, se algumas são omitidas, se são realizadas com a família
 - Proponha mudanças gradativas, de preferência aquelas que o paciente e sua família consideram mais simples de mudar e progredindo para as de maior grau de dificuldade
- Etapa 3
- Quantidade: reduza gradativamente a quantidade de alimentos consumidos em excesso, com redução das porções e do número de repetições, pois a redução abrupta pode deixá-lo com “fome” e atrapalhar a adesão e a evolução do tratamento
- Etapa 4
- Qualidade: é a última etapa do tratamento dietético. Busca-se a melhoria da qualidade da dieta, incentivando o consumo crescente de alimentos não habituais e de importância nutricional (frutas, verduras e legumes)
- Etapa 5
- Manutenção: nesta fase o próprio paciente, ou sua família, utiliza as informações e os aprendizados adquiridos nas fases anteriores para se adaptar às diversas situações (festas, viagens, cotidiano), controlando os excessos, realizando substituições, buscando alcançar a alimentação equilibrada.

É importante estabelecer metas e tarefas para avaliar mudanças no comportamento. O número de tarefas pode variar de 3 a 5. De acordo com Bandura e Simon, devem-se estabelecer metas que a criança e o adolescente tenham expectativas de alcançar.

Na maioria das vezes, o paciente que está sendo “tratado” já recebeu várias restrições alimentares e associa o consumo de frutas, verduras e legumes à privação de

tudo que ele gosta de comer. Por isso, mexer na qualidade da alimentação deve ser uma etapa posterior; a criança ou adolescente precisa se sentir seguro de que não será sacrificado ou ganhará peso porque tomou um sorvete, por exemplo.

A intervenção nutricional deve ocorrer de modo gradativo e por etapas, pois modificar os hábitos alimentares é um processo difícil que exige força de vontade, autoestima e motivação. Devem acontecer pequenas modificações na alimentação da criança, desde que fique claro que ela continuará comendo o que gosta, mas de modo disciplinado.

Entre as estratégias de intervenção, temos as atividades em grupo, nas quais é possível trabalhar um assunto específico relacionado com a obesidade e abrir espaço para troca de ideias entre os profissionais, crianças, adolescentes e familiares. Nesses encontros, a criatividade do profissional ganha destaque para atrair a atenção do público pediátrico. Recursos como cartazes, flanelógrafos, alimentos *in natura*, jogos, álbum seriado, figuras, livros, embalagens, música, fantoches, livros de história e dinâmicas de grupo são ótimos aliados que facilitam a transmissão de conhecimento de maneira lúdica.

A Academia Americana de Pediatria aconselha pacientes e seus familiares a adotarem um comportamento adequado relacionado com a alimentação e a atividade física.

► Recomendações da Academia Americana de Pediatria para prevenção da obesidade (Pediatrics, 2001)

- Limite o consumo de bebidas com açúcar: crianças de 1 a 6 anos: 120 ml a 150 ml d suco por dia; crianças e adolescentes de 7 a 18 anos: 240 ml a 360 ml/dia
- Encoraje o consumo de frutas, verduras e legumes
- Limite a 2 h o tempo para a TV, e retire-a do quarto das crianças
- Tome café da manhã diariamente
- Limite o consumo de alimentos fora de casa, principalmente aqueles de alta densidade energética
- Encoraje a realização de refeições na mesa junto com a família, pelo menos 5 a 6 vezes/semana

- Envolva toda a família na mudança de estilo de vida
- Limite o tamanho das porções
- Ofereça uma alimentação balanceada.

Alimentação na escola

Depois da família, o convívio escolar é o contato social mais importante para todas as crianças, e alguns cuidados são necessários. Quando há merenda escolar, é importante verificar se a criança aceita todos os alimentos, se repete a refeição e se come novamente quando chega em casa, orientando de acordo com as características individuais de cada criança ou adolescente.

O acesso à cantina pode ser controlado pelos pais, combinando com a criança o dia em que ela irá comprar alimentos e orientando quais devem ser preferidos de acordo com a disponibilidade.

Se a criança leva lanche de casa, alimentos como frutas, sucos de frutas naturais, iogurte, queijo, biscoitos sem recheio, pães, bolos simples e sanduíches são boas opções de acordo com a preferência e a condição socioeconômica da família.

Bibliografia recomendada

Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo E. Comparison of body mass index value proponed by Cole *et al.* (2000) and Must *et al.* (1991) for identifying obese children with weightforheight index recommended by the World Health Organization. Public Health Nutrition. 2003; 6(3):307-11.

ADA Reports. Position of American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. J Am Diet Assoc. 2004; 104 (2):255-75.

American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. The use and misuse of fruit juice in pediatrics. Pediatrics. 2001; 107:1210-13.

Ascherio A, Willett WC. Health effects of trans fatty acids. Am J Clin Nutr. 1997; 66(Suppl): 1006S-10 S.

Bandura A, Simon KM. The role of proximal intentions in selfregulation of refractory behavior. Cognit Ther Res. 1997; 1:177-93.

Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment and treatment of child and adolescent overweight and obesity: expert committee. Pediatrics. 120:(Suppl 4).

- Blackburn GL, Kanders BS, Lavin PT, Keller SD, Whatley J. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short and long-term control of body weight. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(2):409-18.
- Coutinho W. Consenso Latino-Americano de Obesidade. *Arq Bras Endocrinol.* 1999; 43: 21-67.
- Drewnowski A. Concept of a nutritious food: toward a nutrient density score. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82:721-32.
- Duffy VB, Anderson GH. Position of the American Dietetic Association – Use of nutritive and non nutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc.* 1998; 98(5):580-7.
- Englyst KN, Englyst HN. Carbohydrate bioavailability. *Br J Nutr.* 2005; 94 (1):1-11 Review.
- Fulkerson JA, Sztainer DN, Rydell S. Family meals: perceptions of benefits and challenges among parents of 8 to 10 year old children. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108:706-9.
- Geloneze B, Mancini MC, Coutinho W. Obesity: knowledge, care, and commitment, but not yet cure. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(2):117-9.
- Halpern A. A nova dieta dos pontos. São Paulo: Abril, 2009. p. 39.
- Hoover R. Saccharin – bitter after taste? Editorials. *N Engl J Med.* 1980; 302(10):573-5.
- Lamounier JA, Lamounier FB, Weffort VRS. Aspectos gerais da obesidade na infância e na adolescência. In: Weffort VRS, Lamounier JA. Nutrição em Pediatria: da neonatologia à adolescência. Barueri, SP: Manole, 2009. pp. 327-30.
- Mancini, MC. Obesidade, seriedade e sociedade. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001; 45:5.
- Matos AFG, Guedes EP, Souza LLS, Martins MF. Management of obesity in adolescents: state of art. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(2): 252-61.
- Osei K, Falko J, Bossetti, Holland GC. Metabolic effects of fructose as a natural sweetener in the physiologic meals of ambulatory obese patients with type II diabetes. *Am J Med.* 1987; 83(2):249-55.
- Rolls BJ. Effects of intense sweeteners on hunger, food intake, and body weight: a Review. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53(4):872-8.
- Rossi A, Moreira EAM, Rauen MS. Determinantes do comportamento alimentar: um revisão com enfoque na família. *Rev Nutr Campinas.* 2008; 21(6):739-48.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia. Obesidade na infância e adolescência – Manual de Orientação/Sociedade Brasileira de Pediatria Departamento de Nutrologia, 2008.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de Orientação Departamento de Nutrologia

Alimentação: do lactente ao adolescente/Sociedade Brasileira de Pediatria Departamento de Nutrologia, 2008. p. 50.

Stewart L, Chapple J, Hughes AR et al. The use of behavioural change techniques in the treatment of paediatric obesity: qualitative evaluation of parental perspectives on treatment. *J Hum Nutr Diet*. 2008; 21:464-73.

Tumas R. Carboidratos. In: Fisberg M, Barros MJL. O papel dos nutrientes n crescimento e desenvolvimento infantil. São Paulo: Sarvier, 2008. pp. 137-53.

Tumas R et al. Obesidade na criança e no adolescente. In: Delgado AF, Cardoso AL Zamberlan P. Nutrologia básica e avançada. Barueri, SP: Manole, 2010. p. 30-42.

Tumas R, Segatto S, Gandolfo AS. Adoçantes. In: Delgado AF, Cardoso AL, Zamberla P. Nutrologia básica e avançada. Barueri, SP: Manole, 2010. p. 336-44.

Vitolo MR. Intervenção nutricional. In: Nutrição da gestação ao envelhecimento. 1^a ed. São Paulo: Rubio; 2008. pp. 357-68.

Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in United States, Brazil, China and Russia. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 971-7.

As “Dietas da Moda” I Do Mito à Evidência

Mônica Beyruti e Ana Paola Monegaglia Vidigal

Introdução

A obesidade é uma doença crônica que afeta crianças e adultos cada vez mais. Na última década, sua prevalência aumentou 32%. Nos países desenvolvidos, onde alimentos ricos em energia são abundantes e baratos e os estilos de vida são cada vez mais sedentários, ela já é, há algum tempo, um problema significativo. Apesar de os países em desenvolvimento terem na desnutrição um dos maiores problemas, a obesidade vem crescendo assustadoramente e já é também considerada uma grave questão de saúde pública. No Brasil, em 2003, segundo dados da última Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o excesso de peso afetava 41,1% dos homens e 40% das mulheres, e a obesidade afetava 8,9% dos homens e 13,1% das mulheres adultas do país. Desse modo, obesos representavam 20% do total de homens e 1/3 das mulheres com excesso de peso.

A obesidade é acompanhada por um aumento marcante do número de células adiposas. Com a perda de peso, o tamanho celular pode diminuir, mas este número permanece alto. O aumento deste número é maior quando o ganho de peso ocorre precocemente do que quando se inicia mais tarde. Não se sabe ao certo se esse estímulo é nutricional, endócrino, comportamental, genético ou se provém de alguma combinação dessas associações.

São vários os fatores incluídos na gênese da obesidade que ainda estão inconclusivos. Dentre eles, podemos destacar o papel dos macronutrientes.

Um estudo realizado no ambulatório de obesidade do Hospital das Clínicas da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) mostra que indivíduos que procuram tratamento para redução de peso apresentam uma alimentação predominantemente hiperlipídica.

É indiscutível que, para perda de peso, é necessário que se obtenha um balanço energético negativo, ou seja, uma diminuição da ingestão calórica e/ou um aumento do gasto energético. Vários estudos pretendem destacar a interferência dos diferentes tipos de dieta para perda de peso.

A cada dia surgem novas dietas que prometem grandes reduções de peso, sendo conhecidas como “dietas da moda”. Para a maioria dos obesos que já tentaram todas as alternativas para emagrecer, o surgimento de uma nova dieta significa renovar a esperança de alcançar o tão sonhado objetivo.

A partir de evidências clínicas e de artigos científicos, pretendemos analisar os diferentes tipos de dietas da moda para emagrecimento e verificar as implicações relativas ao bem-estar e ao estado de saúde, considerando o aporte de calorias e nutrientes, o perfil lipídico e o controle de fome e saciedade.

Dietas da moda

Existem vários tipos de dietas da moda. A seguir, relacionaremos algumas delas.

► Dieta do Dr. Atkins

► **Como é.** Libera totalmente o consumo de gorduras e proteínas. Recomenda refeições ricas em carne vermelha, ovos, maionese, creme de leite e manteiga. Restringe a ingestão de carboidratos, que varia de 15 a 60 g (arroz, batata e derivados de grãos, pão, macarrão etc.) e proíbe ingredientes à base de açúcar. A quantidade de carboidrato varia conforme as fases da dieta, que são divididas em 3 (indução, continuação e manutenção). É pobre em vitaminas, minerais e fibras.

► **Quando surgiu.** Foi proposta pela primeira vez nos anos 1970 pelo cardiologista americano Robert Atkins e voltou a fazer sucesso quase 30 anos depois.

► **O que promete.** Perda de peso “surpreendente”, sendo um dos maiores estímulos para seguir a dieta pela “vida inteira”.

► Dieta de Scarsdale

- **Como é.** Permite o consumo de todos os macronutrientes, mas também dá mais ênfase às proteínas. O regime deve ser feito nas seguintes proporções: 43% de proteínas, 34,5% de carboidratos e 22,5% de lipídios.
- **O que promete.** Perda de peso rápida.

► Dieta de South Beach

- **Como é.** É uma versão mais suave da dieta do Dr. Atkins. Estimula o consumo de gorduras monoinsaturadas (nozes, castanhas, azeite de oliva) e admite o consumo moderado de carnes e queijos magros e frango sem pele. A partir da terceira semana, permite várias frutas, leite desnatado, carboidratos complexos e até vinho, com moderação.
- **Como surgiu.** Foi desenvolvida pelo cardiologista americano Arthur Agatston, para pacientes com problemas cardíacos.

► Dieta da “USP”

- **Como é.** Uma heterodoxa combinação de alimentos deve ser seguida por 2 semanas. Recomenda o consumo de muita proteína e quase nenhum carboidrato. Presunto, ovos e café preto sem açúcar são os ingredientes principais.
- **Quando surgiu.** Circula de mão em mão desde 1996. Usa indevidamente o nome da universidade. A USP criou um serviço de informações para orientar a população sobre os riscos do regime.
- **O que promete.** Alardeia a redução de 1 kg/dia.

► Dieta Dukan

- **Como é.** Foi criada pelo médico francês Dr. Pierre Dukan, prioriza o consumo de

proteína e é dividida em 4 fases:

- 1^a fase – fase de ataque: só é permitido comer alimentos ricos em proteínas. Não são permitidos quaisquer fontes de carboidrato e qualquer doce. Esta fase tem 3 a 7 dias e promete uma perda de 3 a 5 kg
- 2^a fase: alguns legumes e verduras são introduzidos, mas não é permitido comer nenhum carboidrato nem qualquer outro doce além da gelatina *light*, para não comprometer o emagrecimento. Nesta 2^a fase, deve-se intercalar 1 dia comendo só proteína e outro dia comendo proteína, legumes e verduras, até completar 7 dias. Promete uma perda de 1 a 2 kg
- 3^a fase – etapa de manutenção: é permitido comer carnes, legumes, verduras e se acrescenta 2 porções de frutas por dia, 2 fatias de pão de forma integral e 1 porção de 40 g de queijo, de qualquer tipo.

Pode-se comer 1 porção de carboidrato 2 vezes/semana, que pode ser arroz integral, macarrão integral ou feijão. Além disso, pode-se ter 2 refeições completas nas quais se pode ingerir qualquer alimento que já tenha sido consumido nesta dieta, acompanhado de uma taça de vinho ou de cerveja.

Esta fase deve durar 10 dias para cada 1 kg que o indivíduo queira perder. Ou seja, se o indivíduo quer perder ainda mais 10 kg, esta fase deverá durar 100 dias

- 4^a fase – manter a forma: é preciso ter 1 dia por semana no qual se come somente carnes magras e leite desnatado, fazer 20 min de exercício físico por dia, abandonar o elevador e subir e descer sempre de escadas e ingerir 3 colheres de farelo de aveia por dia, sempre.

Tabela 57.1 Composição de dietas pobres em carboidrato em estudos com dietas sem controle de volume ingerido.

Estudo	Total de calorias	Carboidrato			Gordura		Proteína	
		g	%	g	%	g	%	
Evans (1974)	1.490	86	24	94	56	75	20	
Yudkin (1960)	1.383	43	12	96	62	80	23	

Rickman (1974)	1.325	7	1	73	50	160	48
Larosa (1980)	1.461	6	1,6	108	66	107	29

Fonte: Freedman *et al.* Popular diets: a scientific review. *Obesity Research*. 2001; 9 (Suppl 1): 6.

As dietas citadas anteriormente têm praticamente as mesmas características: são pobres em carboidratos e ricas em proteínas.

Teoricamente, a dieta das proteínas não limita a ingestão de calorias, mas com a proibição dos carboidratos, a alimentação fica restrita, tornando-se pouco variada, monótona, como acontece com outras dietas da moda. Isso talvez venha a favorecer a perda de peso.

Foster *et al.*, ao comparar a adesão da dieta do Dr. Atkins e da dieta convencional por 12 semanas, observaram uma perda de peso mais significativa e uma taxa de abandono menos expressiva na dieta do Dr. Atkins. O curto período de tempo do estudo pode ter facilitado a adesão a esta dieta.

De acordo com Foster *et al.* e Brehm *et al.*, em uma comparação entre a dieta do dr. Atkins e a dieta convencional, a primeira parece favorecer a relação LDL-colesterol/HDL-colesterol. No entanto, acreditamos que as frações HDL-c e LDL-modificadas sejam as menos protetoras e as mais adipogênicas respectivamente, o que ainda deve ser investigado.

Uma revisão bibliográfica realizada por Freedmann *et al.* demonstrou que em dietas pobres em carboidrato, sem ingestão controlada de calorias, o aporte calórico é sempre reduzido e está abaixo dos requerimentos de acordo com a RDA (Tabela 57.1).

Hill *et al.* demonstram que dietas ricas em gorduras aumentam o número de adipócitos, mas essa elevação é mais significativa quando a dieta é rica em gordura saturada.

Há mais de 40 anos se discute o papel dos macronutrientes na perda de peso e, apesar de todas as evidências, algumas dietas consideram o carboidrato como grande vilão, principalmente pelo fato de este macronutriente favorecer o aumento da insulina. De acordo com estas dietas, a insulina seria responsável por maior acúmulo de gordura, maior retenção hídrica, aumento de triglicerídos (TG) e maior risco de doenças cardiovasculares (DCV).

A hiperinsulinemia realmente aumenta a captação de nutrientes, inibe a lipólise, favorece um aumento no tamanho dos adipócitos, e está amplamente relacionada com a obesidade. A discussão ainda permanece, mas não se sabe ao certo se a elevação dos níveis de insulina é causa ou reflexo do sobrepeso.

Por outro lado, Schwartz, analisando estudos experimentais, afirma que a insulina tem uma função essencial no sistema nervoso central (hipotálamo), atuando no controle do gasto energético e da fome, na indução da saciedade e na regulação da leptina.

Além disso, o potencial de elevação de glicemia/insulinemia não está simplesmente relacionado com a ingestão de carboidratos, mas sim, o tipo de carboidrato (simples ou complexo), a composição das refeições (proteínas e fibras) e outros estímulos, como a gordura saturada.

Os carboidratos são as moléculas orgânicas mais abundantes na natureza. Têm uma ampla faixa de funções, incluindo o fornecimento de uma fração significativa de energia na dieta da maioria dos organismos.

Durante o breve período absorutivo, a glicose da dieta é a principal fonte de açúcar no sangue. Várias horas após a refeição, os níveis de glicose no sangue declinam suficientemente para causar uma mobilização rápida dos depósitos de glicogênio hepático. A glicogênese inicia-se de 4 a 6 horas após a última refeição e torna-se completamente ativa quando os depósitos de glicogênio hepático são exauridos.

Em sua dieta, Dr. Atkins propõe a restrição de carboidratos para estimular a cetose, que seria um indicador da mobilização de gordura, além de garantir a supressão da fome. Não há evidências científicas de que dietas cetogênicas tenham vantagens metabólicas.

De maneira geral, nestas dietas, os níveis de insulina circulante estão baixos e, com isso, a utilização e o transporte da glicose diminuem. Desse modo, a degradação de triacilgliceróis e a liberação de ácidos graxos (AG) no sangue aumentam. Os ácidos graxos livres (AGL) se ligam à albumina e são transportados a vários tecidos para serem utilizados como fonte de energia. Quando a degradação de triacilgliceróis aumenta muito sem ser acompanhada por uma degradação proporcional de carboidratos, há produção anormalmente alta de corpos cetônicos.

Com a baixa ingestão de carboidrato, algumas vias metabólicas ficam

comprometidas. O oxalacetato é um dos substratos provenientes do metabolismo do carboidrato e é essencial para o funcionamento do ciclo de Krebs. Se este for produzido em quantidade insuficiente, o excesso de acetil-CoA, proveniente do metabolismo de lipídios, não consegue entrar no ciclo de Krebs para a produção de energia. Dessa maneira, a oxidação lipídica é limitada pela baixa ingestão de carboidrato, além de, é claro, haver maior acúmulo de acetil-CoA.

O músculo utiliza os AG do tecido adiposo e os corpos cetônicos do fígado como combustíveis. Após um período de jejum, o músculo reduz a utilização de corpos cetônicos e oxida os AG quase exclusivamente. Isto leva a um aumento subsequente no nível dos corpos cetônicos circulantes, que já estava elevado.

Quando a produção desses corpos ultrapassa a capacidade de aproveitamento pelos tecidos extra-hepáticos (músculo esquelético e coração), há acidose metabólica.

Complicações de dietas pobres em carboidratos e ricas em proteínas podem ser variadas como deficiências vitamínicas, alteração da função cognitiva (uma complicação da cetose), aumento dos níveis de LDL-c e da taxa de filtração glomerular. Além disso, efeitos a longo prazo podem incluir nefrolitíase, osteoporose e progressão de insuficiência renal crônica.

O carboidrato também é considerado um “poupador de proteínas”, pois a necessidade dietética de proteínas é influenciada pelo conteúdo de carboidratos da dieta. Quando a ingestão de carboidrato é baixa (< 150 g/dia), os aminoácidos são desaminados e liberam esqueletos de carbono para o fornecimento de energia.

Em seu estudo sobre a perda de peso, Gardner *et al.* examinaram os efeitos das dietas Atkins, Ornish, Zone e LEARN e de sua diferente composição em carboidratos das variáveis metabólicas de mulheres com sobrepeso e obesidade na pré-menopausa. A dieta que resultou em maior redução de peso, redução de TG e aumento de HDL-c foi a dieta do Dr. Atkins.

Hession *et al.* compararam dietas pobres em carboidrato e ricas em proteínas (LC/HP) com as pobres em gorduras e ricas em carboidratos. Treze estudos foram avaliados, demonstrando que dietas pobres em carboidrato e ricas em proteínas são mais eficazes em 6 meses na redução de peso e de risco cardiovascular (RCV) até 1 ano.

► Dieta da Lua

- **Como é.** Recomenda o consumo exclusivo de líquidos durante 24 h, a cada mudança de fase da Lua. Sucos e caldos são os únicos alimentos permitidos.
- **Quando surgiu.** Fez sucesso no Brasil durante os anos 1980.
- **O que promete.** Perda de 1 kg por semana.

► Dieta da sopa

- **Como é.** Sopa de legumes batida no liquidificador. O repolho é o ingrediente predominante. Durante 1 semana é o único alimento permitido nas 3 refeições.
- **Quando surgiu.** Atravessou os anos 1990 como uma das dietas mais populares. Não se sabe quem a inventou.
- **O que promete.** Emagrecimento de até 4 kg por semana.

► Dieta Beverly Hills

- **Como é.** Baseia-se em um rígido esquema alimentar, que proíbe misturar proteínas e carboidratos nas refeições e que só permite comer frutas nos primeiros 10 dias. No 11º dia, libera o consumo de carboidratos e manteiga, e no 19º introduz as proteínas.
- **Quando surgiu.** Idealizada pela ex-obesa americana Judy Mazel em 1983, fez sucesso nas praias da moda durante aquela década.
- **O que promete.** Enzimas acelerariam a queima de grandes depósitos de gordura.

► Dieta do biotipo

- **Como é.** Afirma que cada pessoa é regida por um órgão vital: pulmão, rins, fígado ou coração. Para descobrir seu tipo físico, o leitor deve responder um questionário sobre hábitos e comportamentos. Há perguntas sobre pontualidade e postura no

ambiente de trabalho. Além disso, oferece um cardápio específico para cada biotipo.

- **Quando surgiu.** Os seguidores dizem que é fundamentada na “biotipologia”. Segundo essa teoria, todos os males podem ser tratados pela alimentação. O regime mistura antigos princípios da medicina praticada na Índia e na China.
- **O que promete.** Perda mensal de 5 kg. E assegura que não há risco de flacidez.

► **Dieta do tipo sanguíneo**

- **Como é.** Propõe uma alimentação distinta para os portadores de cada tipo de sangue. Alguns exemplos: frutos do mar e espinafre para indivíduos com sangue tipo O, legumes e verduras para o tipo A, carne para o tipo B, leite para o tipo AB.
- **Quando surgiu.** Em 1998, o livro *A dieta do tipo sanguíneo*, do americano Peter J. D’Adamo, fez sucesso. No Brasil, o método foi popularizado por alguns médicos.
- **O que promete.** O indivíduo alcançaria o “peso ideal” após submeter-se ao regime. Não determina, contudo, a quantidade de quilos perdidos.

São dietas que restringem algum tipo de alimento, ou melhor, permitem a ingestão de alimentos específicos.

Não há evidências científicas de que esse tipo de dieta tenha efeito maior na redução de peso do que outras dietas hipocalóricas. Tais dietas acabam restringindo a quantidade calórica por excluírem vários alimentos, o que torna a alimentação monótona. Com isso, a pessoa não consegue segui-la por muito tempo, mas perde peso.

► **Dieta do Dr. Ornish**

- **Como é.** Propõe uma dieta rica em frutas, vegetais e grãos integrais e totalmente isenta de alimentos de origem animal. Proíbe carne vermelha, frangos, peixes, azeite de oliva e derivados do leite.
- **Como surgiu.** Foi criada pelo cardiologista californiano Dean Ornish, autor do livro *Salvando o seu coração*, publicado no Brasil em 1995.

► **O que promete.** Diz que a redução do consumo de gordura a 10% do total diário de calorias previne doenças cardíacas, emagrece e prolonga a vida.

Este tipo de dieta tem as mesmas características de uma dieta vegetariana, na qual alimentos de origem animal são excluídos.

Smith *et al.* compararam 2 tipos de dieta: a vegetariana com a para perda de peso. Eles verificaram que as pessoas que seguiram a primeira a mantiveram por mais de 1 ano, enquanto aquelas que seguiram a dieta para perda de peso permaneceram por pouco tempo, no máximo 3 meses. A razão para o abandono desta dieta foi a monotonia.

Segundo o estudo de Kennedy *et al.*, pessoas que consomem a dieta vegetariana ingerem menos energia e menos gordura total e saturada do que as não vegetarianas. O consumo de carboidratos é bem maior entre os vegetarianos, porém a dieta vegetariana tem uma densidade calórica menor. Isso ocorre porque os vegetarianos não consomem alimentos de origem animal, os quais são ricos em proteínas e gorduras.

Rolls e Bell afirmam que a perda de peso é alcançada com mais facilidade se houver restrição de gordura, por isso fazer com que seja possível diminuir a densidade energética da dieta – componente mais expressivo para a perda de peso.

Ao limitar a ingestão de gorduras e aumentar a de alimentos ricos em água (frutas, vegetais, sopas), o aporte calórico é diminuído sem que o volume da dieta seja alterado. Estudos demonstram que os indivíduos tendem a ingerir diariamente o mesmo volume de alimentos, por isso, dietas com alimentos de baixa densidade energética poderiam favorecer uma perda de peso mais sustentável e definitiva.

Vale lembrar que as dietas vegetarianas são deficientes em micronutrientes, principalmente vitaminas do complexo B, ferro e zinco.

► **Vigilantes do peso**

► **Como é.** Não proíbe nenhum alimento, desde que respeitadas as quantidades estabelecidas pelo método. Permite a combinação de carnes, massas, doces e pães. É preciso seguir a proporção entre carboidratos, proteínas e gorduras. Os sócios são estimulados por depoimentos de ex-obesos em reuniões e palestras.

► **Quando surgiu.** Em 1963, uma dona de casa americana inventou o programa depois

de amargar o fracasso de inúmeras dietas. Foi aperfeiçoado por nutricionistas, médicos e psicólogos.

► **O que promete.** Perda mensal média de 4 kg a 6 kg.

► **Dieta dos pontos**

► **Como é.** O valor calórico dos alimentos é convertido em pontos. Cada ponto equivale a 3,6 calorias. As refeições devem ser equilibradas, incluindo carboidratos, gorduras e proteínas.

► **Quando surgiu.** Este método foi criado há mais de 30 anos pelo médico Alfredo Halpern, mas muitos clínicos têm utilizado o método.

► **O que promete.** Perda de peso média de 3 kg a 4 kg por mês.

Uma vez que nenhum alimento é proibido, o indivíduo aprende a comer de tudo um pouco e consegue se comportar diante de todas as situações que o levam a se alimentar, como festas, restaurantes, viagens etc. Sendo assim, há uma redução e melhor manutenção do peso.

Em uma revisão bibliográfica sobre os vários tipos de dieta, Freedman *et al.* demonstram que dietas hipocalóricas, independentemente da distribuição dos macronutrientes, resultam em perda de peso. Em outro estudo, Wing discute a melhora do controle glicêmico e diminuição da resistência à insulina (RI) como um reflexo do emagrecimento em qualquer tipo de dieta. Além disso, Raeini-Sarjaz *et al.* afirmam que restrição calórica é importante para melhora do perfil lipídico.

Segundo estudo de Monteiro *et al.*, a participação relativa (%) de carboidratos, proteínas e lipídios no consumo calórico total no Brasil nos anos de 1962, 1975 e 1988 vem caindo com relação aos carboidratos, manteve-se com relação às proteínas e aumentou no que diz respeito aos lipídios.

Esta marcante ingestão de gorduras pode estar relacionada com maior palatabilidade, mastigação menos trabalhosa, menor efeito sacietógeno no momento da ingestão, maior densidade energética e ainda um balanço energético menos eficiente.

É claro que o controle da fome e da saciedade depende de fatores neuroquímicos,

genéticos, ambientais e emocionais, mas pode-se dizer que os macronutrientes também influem nessas sensações. Talvez por causa de todas essas interferências orgânicas e por causa da composição mista das refeições, encontramos algumas controvérsias acerca deste assunto.

Os estudos são mais conclusivos ao destacarem a contribuição do efeito térmico da dieta na saciedade. A proteína é comprovadamente o nutriente de maior termogênese.

Delany *et al.* analisaram a oxidação dos diferentes tipos de ácidos graxos (AG) e verificaram que os AG de cadeia longa são oxidados mais lentamente e os insaturados são oxidados mais rapidamente que os saturados.

O estudo conclui que AG de cadeia curta têm mais facilidade para serem queimados e assim há menor possibilidade de serem estocados no tecido adiposo.

Considerando-se todas as evidências científicas, podemos dizer que não basta discutirmos o papel dos carboidratos e das gorduras na alimentação, e sim, dos diferentes tipos de carboidrato (simples ou complexo) e dos diferentes tipos de gordura (saturada, poli-insaturada, monoinsaturada e transisoméricas).

Hu *et al.*, em um estudo de 14 anos de duração com mais de 80 mil mulheres, relacionam a ingestão de gorduras saturadas e transisoméricas com o RCV.

O estudo analisa os efeitos de maior ingestão de carboidrato, em substituição à gordura e de trocas entre os diferentes tipos de gordura (saturada, monoinsaturada, poli-insaturada e transisomérica) em dietas isocalóricas.

Pode-se verificar que os AG poli-insaturados (AGPI) são bastante efetivos na diminuição do risco de desenvolver DCV. Ao incluir 5% do valor calórico sob a forma de AGPI e retirar a mesma proporção do carboidrato, o risco de DCV diminui 60%. A troca de carboidratos por ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) também traz benefícios à saúde, diminuindo o risco em 20%. Já a substituição de carboidratos por ácidos graxos saturados (AGS) aumenta o risco em quase 20%.

Este estudo surpreendentemente sugere que a substituição de gordura por carboidrato por si só não traz benefícios à saúde. Ao contrário, a substituição de carboidratos por gorduras insaturadas pode trazer efeitos protetores contra as comorbidades associadas à obesidade.

Concordando com todos os dados acerca deste assunto, o estudo também evidencia

que a substituição de gordura saturada por carboidratos traz diminuição do RCV.

É importante colocar que os autores não especificam o tipo de carboidrato utilizado na dieta (simples ou complexos) e este fator pode ser determinante na observação dos efeitos da dieta sobre os RCV. O índice glicêmico (IG) tem uma clara relação com a insulinemia e todas as suas ações (já descritas) no organismo.

Garg *et al.* também demonstram que a substituição de gordura saturada por monoinsaturada contribui para diminuição dos níveis séricos de colesterol, LDL-c, TC e glicose, além de favorecer o aumento do HDL-c.

Em seu terceiro relatório, o National Cholesterol Education Program (NCEP) recomenda que as dietas tenham até 35% de gorduras, sendo 7% sob a forma de AGS ou trans; mais de 10% sob a forma de AGPI e mais de 10% sob a forma de AGMI. Esse aumento de 5% com relação às recomendações da RDA pretende uma diminuição mais acentuada do LDL-c, tido como um dos fatores de risco mais importantes no desenvolvimento de DVC.

Mattson e Grundy demonstram que dietas hipocalóricas ricas em carboidratos parecem ser menos efetivas na diminuição do HDL-c.

Apesar das evidências a favor das gorduras insaturadas, a gordura saturada é amplamente associada a efeitos deletérios à saúde por favorecer o aumento dos níveis de colesterol, de LDL-c e da secreção de insulina.

É importante que as recomendações dietéticas no tratamento da obesidade enfatizem a troca de saturados e trans por gorduras não hidrogenadas e insaturadas, além de, é claro, enfatizar o balanço energético favorável.

As consequências da ingestão de gorduras não devem apenas focar-se no peso, mas também nas alterações metabólicas. De qualquer modo, sabe-se que a restrição energética por si só favorece o emagrecimento e a melhora do perfil lipídico. E este é um ponto positivo de qualquer dieta.

Freedman *et al.*, em uma compilação sobre diversas dietas usadas para emagrecimento e manutenção, demonstram que indivíduos que obtiveram maior sucesso na manutenção do peso seguiram dieta balanceada.

O tratamento da obesidade é bastante complexo e problemático. Em teoria, o controle do excesso de peso deveria ser simples, mas, para a maioria dos pacientes

obesos, a perda ponderal é extremamente difícil e a manutenção do peso reduzido é ainda mais.

É importante lembrar que tratamentos dietéticos que favoreçam uma reeducação alimentar ainda são os mais seguros e claramente comprovados.

Considerações finais

A perda de peso não depende da composição de macronutrientes da dieta. Ela ocorre devido à restrição energética. Pode-se dizer ainda que qualquer dieta que leve à perda de peso melhora a glicemia.

O acompanhamento de pacientes obesos como uma intervenção multidisciplinar traz resultados mais efetivos na perda de peso e na manutenção da boa saúde.

Para o tratamento da obesidade é seguro afirmar que dietas hipocalóricas, balanceadas e individualizadas, considerando o estilo de vida e as preferências alimentares de cada um e que proponham uma reeducação alimentar, promovem resultados mais eficazes e duradouros.

São necessários estudos com maior duração para avaliar a possível eficácia clínica e a segurança de algumas dietas como ferramenta terapêutica na redução e manutenção de peso a longo prazo.

Bibliografia recomendada

Atkins RC. A nova dieta revolucionária do dr. Atkins. 3 ed. Rio de Janeiro: Record 2001.

Baker B. Weight loss and diet plans: several types of diet plans produce at least short-term weight loss; portion size may matter more than what we eat. *A J Nursing*. 2006; 106(6): 52-9.

Beyruti Met al. Obesidade: abordagem dietoterápica. *Rev Bras Nutr Clin*. 2000; 15(3):395-99.

Bray GA, Popkin BM et al. Dietary fat intake does affect obesity. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68:1157-73.

Brehm BJ et al. Effects of a low carbohydrate diet on body weight and cardiovascular risk factors. In: Naaso Annual Meeting. 2001; Quebec. *Obesity Research*. 2001 9(Suppl 3):170-S.

- Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JI *et al.* Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction. *JAMA* 2005; 293(1): 43-53.
- Datillo AM, Kris-etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56:320-28.
- Delany JP *et al.* Differential oxidation of individual dietary fatty acids in human. *A J Clin Nutr.* 2001; 72:905-11.
- Dukan P. The Dukan Diet; 2 Steps to lose weight, 2 steps to keep it off forever, New York: Crown Archetype; 2011.
- Foster GD *et al.* Evaluation of the Atkins diet: a randomized controlled trial. In: Naasc Annual Meeting. Quebec. *Obesity Research.* 2001; 9(Suppl 1).
- Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obesit research.* 2001; 9 (Suppl 1):6.
- Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S *et al.* Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women. *JAMA.* 2007; 297(9):969-77.
- Garg AMB *et al.* Comparison of a high-carbohydrate diet with a high monounsaturated fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Eng J Med.* 1988; 318:829-33.
- Hession M, Rolland C, Kulkarni U *et al.* Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obesity reviews.* 2009; 10:36-50.
- Hill JO, Lin D, Yakubu F, Peters JC. Development of dietary obesity in rats: influence of amount and composition of dietary fat. *Int J Obes Relat Metab Desord.* 1992; 16:321-33.
- Hu FB *et al.* Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1997; 336(21):1491-9.
- Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K *et al.* Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2014 Sep 3;312(9):923-33.
- Kennedy ET *et al.* Popular diets: correlation to health, nutrition, and obesity. *J Amer Diet Assoc.* 2001; 101(4):411-20.
- Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in men. *J Lipid Res.* 1985; 26:194-202.
- Malik VS et HU FB. Popular weight-loss diets: from evidence to practice. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007 Jan;4(1):34-41.

- Meyer KA *et al.* Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes care.* 2001; 24:1528-35.
- Monteiro CA *et al.* The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr.* 1995; 49:105-13.
- Raeni-Sarjaz Met *et al.* Comparision of the effect of dietary fat restriction with that of energy restriction in human lipid metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73:262-67.
- Rolls B, Bell EA. Dietary aprroaches to the treatment of obesity. *Medical clinics o North America.* 2000; 84:401-17.
- Santos RD. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da arterioesclerose do Departamento de Arterioesclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2001; 77(Suppl 3):9-44.
- Schwartz MW. Staying slim with insulin in mind. *Science.* 2000; 289:2065-66.
- Smith CF, Burke LE, Wing RR. Vegetarian and weight-loss diets among young adults *Obesity Research.* 2000; 8:123-9.
- Trecco SMLSSet *et al.* Ingestão de nutrientes da dieta habitual de pacientes obesos do ambulatório de obesidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev Bras Nutr Clin.* 2000; 15:267-69.
- Waitzberg DL, Coppini LZ. Obesidade: abordagem dietética. In: Waitzberg DL *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 3 ed., vol. 2, Capítulo 65, São Paulo: Atheneu, 2000; 1023-36.
- Wing RR. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1994; 17:30-6.
- Wyat HR *et al.* Average steps per day for long-term weight loss in the national weight control registry. In: Naaso Annual Meeting, 2001, Quebec. *Obesity Reasearch.* 2001 9(Suppl 3):192-S.

Orientação Nutricional no Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica

Fernanda Pisciolaro

Conceito e diagnóstico

Os transtornos alimentares (TA) são doenças psiquiátricas caracterizadas pela presença de alterações no comportamento alimentar que causam grande impacto na vida e na saúde do indivíduo. São síndromes comportamentais cujos critérios diagnósticos têm sido amplamente estudados nos últimos 30 anos e são descritos como transtornos e não como doenças porque ainda não se conhece bem sua etiopatogenia.

O transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) é um TA que se caracteriza por ingestão de grande quantidade de alimento, em um período de tempo limitado, com episódios que ocorrem pelo menos 2 dias por semana durante 6 meses e são associados a perda de controle sobre a qualidade e a quantidade de comida ingerida, com sentimentos de angústia subjetiva, nojo, vergonha e culpa por não ter o autocontrole sobre o alimento, acrescido de conflito de convivência social e isolamento, não acompanhado de comportamentos compensatórios dirigidos para a perda de peso.

A primeira descrição compatível com o diagnóstico do TCAP ocorreu em 1959 por Stunkard, que observou episódios de descontrole alimentar em pacientes obesos, sugerindo a existência de um subgrupo de pacientes distintos dos obesos sem compulsão e dos pacientes com bulimia nervosa (BN). Somente em 1991 Spitzer propôs que esse quadro alimentar fosse incluído no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4^a edição (DSM-IV), como uma nova categoria entre os TA. Esforços na padronização das características clínicas e adequações nos critérios

diagnósticos do TCAP têm sido foco de especialistas durante a última década.

Também conhecido como comer compulsivo ou *binge eating disorder*, o TCAP foi formalmente definido pela primeira vez em 1994, no DSM-IV pela Associação Psiquiátrica Americana, com critérios provisórios, e foi classificado na categoria de transtorno alimentar sem outra especificação (TASOE). Os critérios diagnósticos do TCAP atualizados no DSM-V estão apresentados na Tabela 58.1.

Para melhor compreensão do TCAP, é necessário definir o que são episódios de compulsão alimentar (ECA). Um ECA é caracterizado pela ingestão de uma quantidade de alimentos definitivamente maior que a maioria das pessoas consumiria no mesmo período em circunstâncias similares, com uma velocidade mais rápida que a habitual, seguido da sensação de perda de controle durante o episódio – por exemplo, um sentimento de que não é possível parar de comer – e sentimentos de tristeza, vergonha e culpa, além de acentuada angústia.

Quadro clínico

As evidências científicas ainda são controversas quanto à diferenciação de obesos com e sem TCAP, sugerindo que obesos com TCAP têm hábitos alimentares caóticos, ingestão alimentar significativamente maior, mais descontrole ao comer em resposta a estados emocionais e maior proporção de transtornos psicopatológicas. Apesar disso, outros achados não mostraram diferenças nas respostas para o tratamento da obesidade entre grupos com e sem TCAP e apontaram instabilidade ao longo do tempo nos episódios de compulsão alimentar e remissão, pelo menos a curto prazo, com uma variedade de tratamentos inespecíficos, inclusive placebo.

Tabela 58.1 Critérios diagnósticos para o TCAP.

A. Episódios recorrentes de compulsão periódica. Um episódio de compulsão periódica é caracterizado pelos seguintes critérios:

- Ingestão, em um período limitado de tempo (p. ex., em um período de 2 h), de uma quantidade de alimento definitivamente maior que a maioria das pessoas consumiria em um período similar, sob circunstâncias similares.
- Um sentimento de falta de controle sobre o consumo alimentar durante o episódio (p. ex., um sentimento de não conseguir parar ou controlar o que ou quanto se está comendo).

B. Os episódios de compulsão periódica estão associados a três (ou mais) dos seguintes critérios:

- Comer muito mais rapidamente que o normal.
- Comer até sentir-se incomodamente repleto.
- Comer grande quantidade de alimentos, quando não fisicamente faminto.
- Comer sozinho, em razão do embaraço pela quantidade de alimentos que consome.
- Sentir repulsa por si mesmo, depressão ou demasiada culpa após comer excessivamente.

C. Acentuada angústia relativa à compulsão periódica

D. A compulsão periódica ocorre, em média, pelo menos um dia por semana, por 3 meses

E. A compulsão periódica não está associada a uma regularidade de comportamentos compensatórios inadequados, nem ocorre exclusivamente durante o curso de anorexia nervosa ou bulimia nervosa

Fonte: DSM-V.

Pacientes com TCAP representam grupos de risco para ganho de peso, e, embora aproximadamente 65% desses pacientes sejam obesos, constatação já evidente em achados clínicos e populacionais, o TCAP pode ocorrer também em indivíduos com peso normal.

Pacientes com TCAP que apresentam obesidade têm risco de desenvolver doenças crônicas, como diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares (DCV) e síndrome metabólica (SM). Além disso, apresentam elevadas taxas de comorbidades psiquiátricas, particularmente depressão, mas também transtorno de ansiedade generalizada, ataques de pânico e alcoolismo ou abuso de outras substâncias.

A maioria das pessoas com TCAP tem uma longa história de repetidas tentativas de fazer dietas e sente-se desesperada por sua dificuldade de controlar a ingestão de alimentos. Alguns continuam tentando restringir o consumo de calorias, enquanto outros abandonam quaisquer esforços de fazer dieta, em razão de fracassos repetidos. Os pacientes costumam fazer autoavaliações, principalmente em função do peso e da forma de seu corpo, frequentemente apresentam “traços” de personalidade como baixa autoestima, perfeccionismo, impulsividade, pensamentos dicotômicos (do tipo “tudo ou nada”), ou seja, de total controle ou total descontrole), evidenciam maior

comprometimento no trabalho e nas relações sociais e apresentam sofrimento relativo a esse comportamento recorrente, pois a enfermidade compromete sua vida pessoal.

Epidemiologia

Estudos epidemiológicos mostram que o TCAP é o mais comum dos TA, com prevalência estimada de 3,5% em mulheres e 2% em homens. O TCAP chega a ser cinco vezes mais comum que a anorexia nervosa (AN) e duas vezes mais comum que a BN.

Devido à imprecisão de alguns dos critérios diagnósticos sugeridos para o TCAP, as taxas de prevalência desse transtorno na população são bem variadas e dependem da interpretação do investigador quanto a alguns critérios subjetivos. Assim, quando observados indivíduos obesos que procuram programas para controle de peso, o percentual de prevalência se eleva, e quanto maior é o grau da obesidade, maior é a prevalência do transtorno. Entre populações de obesos, chega a 8%, atingindo de 30% (obesos grau 2) até 50% (obesos grau 3).

É importante ressaltar também que apenas cerca de 20% das pessoas que se identificam como possuidoras de compulsão alimentar recebem diagnóstico de TCAP, que acomete todas as raças, com distribuição aproximada entre os gêneros (três mulheres para cada dois homens), geralmente com início no final da adolescência.

Fatores etiológicos

O TCAP não tem uma causa única, é uma síndrome multifatorial, que pode ser desencadeada por uma conjunção de aspectos que interagem no desenvolvimento do transtorno. Determinam a instalação do TCAP fatores genéticos (como história de TA na família), vulnerabilidades biológicas e psicológicas (traços de personalidade e características psicológicas individuais), aspectos do contexto sociocultural (como a imposição de um único padrão de beleza e a supervalorização do corpo magro), assim como a adesão de práticas alimentares inadequadas (jejuns prolongados e/ou dietas restritivas).

Aspectos nutricionais

Para melhor compreensão dos aspectos nutricionais que envolvem o TCAP, é preciso entender o conceito de atitudes alimentares, cujas mudanças são importantes preditores da ingestão alimentar e do resultado geral em pacientes com TA.

Pode-se dizer que as atitudes alimentares englobam crenças, pensamentos, sentimentos e comportamentos (que abarcam o consumo, ou seja, a quantidade e a qualidade dos alimentos ingeridos, e sua distribuição nutricional, além de ações e estrutura da alimentação, que consistem no fracionamento das refeições, no cuidado com a mastigação e com o ambiente, p. ex.) em relação aos alimentos e à dieta. Assim, incluem as escolhas alimentares, as situações em que comemos, o que pensamos e sentimos com relação ao alimento e nossos atos em relação às questões alimentares.

O indivíduo com TA não consegue lidar facilmente com o simples fato de se alimentar, e a relação com o alimento é angustiante e ineficaz, provocando, muitas vezes, o sentimento de incapacidade para enfrentar e superar a situação. Assim, diversos aspectos das atitudes alimentares apresentam-se comprometidos nos pacientes com TCAP.

Indivíduos com TCAP têm hábitos alimentares caóticos e apresentam maior descontrole ao comer em resposta a estados emocionais e obsessão pela comida. Eles ingerem aproximadamente 1.000 kcal a mais que indivíduos sem TA e proporcionalmente maior quantidade de sobremesas e *fast-foods*. O consumo de gorduras está aumentado e o de proteínas reduzido, enquanto o de carboidratos não se apresenta alterado em relação à proporção percentual ingerida, embora a quantidade total ingerida seja geralmente aumentada.

Há grande variabilidade de consumo alimentar durante os episódios de compulsão, porém em menor intensidade que na BN. É comum a falta de planejamento de horários, rotinas, local das refeições e no momento de comprar seus alimentos, o que ocasiona desorganização no estoque de alimentos e monotonia alimentar.

Os episódios de compulsão alimentar podem envolver uma grande quantidade de alimentos com perda de controle em um episódio específico, ou ainda, o consumo repetitivo de quantidades moderadas de alimentos com perda de controle, ou seja, o paciente não consegue parar de comer. Esses episódios geralmente se mantêm até que o indivíduo esteja desconfortavelmente empanturrado, sinta-se esgotado ou sonolento, ou haja interrupção externa (p. ex., a chegada de algum familiar). Os indivíduos com

TCAP sentem-se constrangidos com a quantidade de alimentos ingeridos e acabam comendo às escondidas ou o mais discretamente possível. Em público, é comum que o comportamento alimentar seja controlado, com tendência à ingestão de alimentos *light* e *diet*.

Esses indivíduos reconhecem os episódios de compulsão alimentar como anormais e depois se sentem culpados, deprimidos e preocupados com os efeitos a longo prazo em seu peso e aparência corporal, o que reduz sua autoestima e pode levar ao aumento da fome. Apesar disso, não se associam ao uso regular e inadequado de comportamento compensatório. Esses pacientes podem tentar fazer dieta e ocasionalmente usar anorexígenos, mas não se submetem a jejuns prolongados ou abusam de medicamentos. O hábito de fazer dietas geralmente é posterior aos episódios de compulsão alimentar, diferentemente da BN e da AN.

Os sentimentos em relação à alimentação são subjetivos, mas têm alta relação com a sensação de perda de controle. O alimento pode ser usado como “premiação” por outros problemas e propicia a sensação de prazer exagerado na ingestão alimentar, seguida de sentimentos de angústia, vergonha, nojo ou culpa.

Avaliação nutricional

Para um bom planejamento da estratégia a ser aplicada ao paciente com TCAP é importante a investigação, na anamnese, de:

- Experiências nutricionais anteriores
- Atitudes alimentares
- Fatores ambientais e genéticos
- Expectativas em relação à perda de peso
- Mudanças ponderais recentes
- Presença de comorbidades
- Funcionamento intestinal, hidratação
- Velocidade e capacidade mastigatória
- Tabagismo e etilismo
- Uso de medicamentos; atividade física diária
- Motivação do indivíduo.

A avaliação antropométrica visa determinar previamente o grau de obesidade do paciente por meio de:

- Medidas de peso corporal e altura
- Informações sobre o peso usual
- Cálculo do índice de massa corporal (IMC)
- Circunferência abdominal
- Relação cintura-quadril (RCQ)
- Avaliação da composição corporal.

O indicador nutricional mais utilizado para a antropometria é o IMC, calculado pela divisão do peso (kg) pela altura (m) elevada ao quadrado e expresso em kg/m². A gravidade do quadro do TCAP parece estar diretamente ligada ao aumento nos valores de IMC. A medida isolada da circunferência da cintura (CC) tem se mostrado suficiente para estabelecer risco à saúde, assim como o cálculo da RCQ – definido pela divisão do perímetro abdominal, entre a última costela e a crista ilíaca, pelo perímetro dos quadris, no nível dos trocânteres femorais –, na definição da distribuição central de gordura que estatisticamente se correlaciona a maior quantidade de gordura visceral.

Tabela 58.2 Diário alimentar para o TCAP.

Nome:							Data:
Horário da refeição	Alimento e quantidade ingeridos	Compulsão (sim/não)	Fome (de 0 a 10)	Saciedade (de 0 a 10)	Onde e com quem	Duração da refeição	Pensamentos e sentimentos associados

Fonte: Adaptada de Alvarenga e Larino, 2002.

A avaliação da composição corporal pode ser feita por meio de medidas de pregas cutâneas, bioimpedância ou outras técnicas de uso menos comum, como interactância infravermelha, medida do potássio corporal, ativação de nêutrons, ultrassom (US), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou absorciometria de fôtons (DEXA).

Para a avaliação do consumo alimentar, por meio da qual determinam-se as

características da dieta habitual do indivíduo com TCAP, devem ser investigados:

- O fracionamento das refeições
- O consumo calórico
- A distribuição de macronutrientes (carboidratos, proteínas e gorduras)
- O consumo de vitaminas e minerais
- A variedade de alimentos
- O consumo de fibras, água e sal
- O tamanho das porções
- Os horários de refeições
- Os tipos de preparações
- As preferências e intolerâncias alimentares
- Os alimentos classificados pelos pacientes como “proibidos” ou que são “gatilho” para compulsões
- O hábito do comer noturno
- O acompanhamento das compulsões
- Os tipos de alimentos ingeridos durante esses episódios.

Para a avaliação dietética podem ser usados diversos instrumentos, como recordatório de 24 h, história alimentar, questionário de frequência alimentar, análise da duplicata das porções ou técnicas computadorizadas, mas o diário alimentar é o principal recurso de automonitoramento para avaliação e tratamento dos TA.

No diário alimentar são registrados diariamente todos os alimentos ingeridos, sua quantidade, as especificações (tipo de preparação, uso de alimentos *light* ou *diet* etc.), o local e o horário da refeição, o tempo de mastigação, a classificação em escalas de fome e saciedade, a identificação das compulsões alimentares e pensamentos e sentimentos associados (Tabela 58.2).

Todos os métodos de avaliação dietética dependem da veracidade das informações fornecidas. O uso de mais de uma avaliação é aconselhado para maior fidedignidade de resultados.

Tratamento

Devido à condição multifatorial do TCAP, o tratamento deve basear-se na presença ou não de comorbidades psiquiátricas ou clínicas e deve ter caráter interdisciplinar. Para pacientes com TCAP sem associação a outros transtornos psiquiátricos, como quadros depressivos e/ou ansiosos, ou comorbidades clínicas (como obesidade, DM, hipertensão, entre outros), o tratamento de escolha é o psicoterápico. Os poucos tratamentos eficazes documentados na literatura combinam terapia cognitivo-comportamental (TCC), acompanhamento psiquiátrico e terapia nutricional.

Diversos ensaios clínicos mostraram que a TCC é a mais bem estudada e revela-se o padrão-ouro atual no tratamento do TCAP, seguida pela psicoterapia interpessoal. Estudos demonstram que essas abordagens reduzem a frequência dos episódios de compulsão alimentar e melhoram os aspectos psicológicos do TCAP, reduzem a preocupação com a forma e o peso corporal e aumentam a satisfação com a imagem corporal.

Entretanto, o uso da TCC de forma isolada não proporciona reduções clinicamente significativas do peso corporal. Quando a TCC foi associada a programas de orientação alimentar e à atividade física, houve redução do peso, melhora significativa da restrição alimentar, melhora da resposta na diminuição da propensão para apresentar compulsão alimentar, melhora da sensação de fome e do comer social, attenuação das dificuldades interpessoais, além de melhora da percepção da qualidade de vida e melhora significativa da ansiedade.

O tratamento farmacológico pode ser uma das intervenções a serem consideradas em pacientes com TCAP. Sucintamente, as medicações estudadas objetivam o controle na impulsividade alimentar e incluem antidepressivos, agentes antiobesidade e estabilizadores de humor. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são a classe de agentes antidepressivos mais estudada nos pacientes com TCAP, dada a elevada prevalência de transtorno depressivo maior associado, e a fluoxetina é o principal representante e a primeira escolha no tratamento farmacológico do TCAP. O uso de agentes antiobesidade pode promover saciedade e induzir a perda de peso em pacientes obesos, e a sibutramina, inibitória da recaptação da serotonina e da norepinefrina, representa uma escolha segura e eficaz. Da mesma forma, o topiramato, agente estabilizador de humor e anticonvulsivante, tem se mostrado como uma opção preferencial dentre os demais fármacos, reduzindo os ECA e o peso corporal.

Conduta nutricional

O aconselhamento e a educação nutricional são componentes indispensáveis para todos os planos de tratamento dos TA. O nutricionista, como membro integrante da equipe interdisciplinar de tratamento, é qualificado para fornecer terapia nutricional específica para os pacientes com TCAP. Para o atendimento desses pacientes, o nutricionista deve possuir formação e experiência na área, o que exige conhecimentos em psicologia, psiquiatria e técnicas de TCC. Deve ser criado um vínculo com o paciente, numa atuação empática, colaborativa e flexível, que desfaça mitos, medos e preconceitos para com os alimentos.

O tratamento nutricional para o TCAP deve ser focado primeiramente na correção das atitudes alimentares inadequadas, com a normalização da percepção de fome e saciedade, cessação do ciclo de restrição e compulsão alimentar, e estabelecimento de uma estrutura alimentar adequada, correção das sequelas biológicas da obesidade e manutenção de um peso saudável e compatível com a realidade do paciente. É importante ter o cuidado para não focar o tratamento exclusivamente no peso e no corpo. O excesso de peso deve ser abordado, mas não deve ser o objetivo principal do tratamento.

Restabelecer uma alimentação equilibrada é uma das tarefas mais importantes e difíceis no tratamento do TCAP. A manutenção de intervalos regulares de refeições, o uso de lista de compras previamente preparadas, o hábito de levantar-se da mesa logo após o término da refeição e outras técnicas para o controle do estímulo que precede a alimentação inadequada auxiliam na modificação e consequente prevenção dos fatores que antecipam os episódios compulsivos.

Apesar de não serem amplamente validadas para o tratamento da obesidade, são bastante úteis no tratamento do TCAP as técnicas de controle sobre o ato de comer, como:

- Diminuir a velocidade de ingestão alimentar
- Descansar o talher entre uma garfada e outra
- Fazer as refeições em um só local da casa
- Fazer refeições em companhia de outras pessoas
- Não comer em pé

- Não assistir à televisão, ler ou distrair-se durante as refeições.

A educação nutricional também é parte importante no processo de tratamento do paciente com TCAP e visa à adequação nutricional gradativa para a adaptação das quantidades e melhora da qualidade da alimentação. Devem ser abordados:

- Aspectos sobre o transtorno e sobre os ECA
- Importância da adesão ao tratamento
- Identificação de compulsões alimentares
- Conhecimento dos grupos alimentares com base na roda dos alimentos e na pirâmide alimentar
- Comportamento e planejamento alimentar
- Uso de alimentos *diet* e *light*
- Consequências do uso de dietas da moda
- Composição corporal
- Oscilações normais de peso e caracterização do peso saudável
- Mecanismos de fome e saciedade
- Funcionamento intestinal
- Técnicas para o estabelecimento de metas nutricionais e pessoais, visando à cura do TCAP e à adequação do peso.

Também é importante que o terapeuta nutricional trabalhe com o paciente alternativas para a solução de problemas e técnicas de modificação comportamental que auxiliem na execução das conquistas nutricionais. É aconselhável que o profissional, entre outras medidas:

- Ensine o paciente a alimentar-se adequadamente em situações especiais (festas, eventos, viagens etc.)
- Incentive parcerias com pessoas do convívio social que auxiliem no tratamento
- Forneça dicas de como controlar a compulsão
- Enfatize a importância da padronização de horários de refeições para a prevenção d ECA
- Ensine o paciente sobre como estabelecer limites entre as restrições excessivas e as compulsões

- Treine métodos para a prevenção de recaídas.

Durante o tratamento, o terapeuta nutricional deve combater os pensamentos disfuncionais com conhecimentos científicos e as diversas crenças dos pacientes devem ser reestruturadas (mostrar as vantagens e desvantagens com evidências). Os lapsos no tratamento são esperados e o terapeuta nutricional deve ensinar o paciente a não transformá-los em fracasso, identificando situações desencadeantes e buscando soluções.

Também é importante valorizar a importância de “como” comer (prazer ao comer, comer social, identidade cultural) e não apenas das escolhas alimentares baseadas em conceitos nutritivos, abordar as associações entre humor e comida e o consolidar o entendimento de que existem alternativas naturais ao comer em resposta a sentimentos e formas de diferenciação dos motivos que determinam escolhas alimentares; e mostrar aos pacientes que os padrões de beleza evoluem ao longo do tempo e são objeto de transformações sociais. Faz-se necessário enfatizar que o padrão atual de beleza é irreal e inatingível para a maioria das pessoas, devendo-se auxiliar os pacientes a desenvolver senso crítico frente ao conceito de beleza para a promoção da aceitação corporal.

Como citado anteriormente, o diário alimentar é o principal instrumento na terapia nutricional, pois possibilita orientações individualizadas sobre o conhecimento do hábito alimentar, das situações que desencadeiam compulsões, das inadequações alimentares e dos pensamentos disfuncionais, fazendo com que o paciente adquira maior consciência sobre diversos aspectos de seu transtorno e exerça constante disciplina e controle e estreitando o vínculo entre paciente e nutricionista.

As conquistas do paciente devem ser valorizadas e a abordagem no manejo do diário alimentar deve ser sempre positiva, evitando a recriminação e promovendo a motivação do paciente para o tratamento. Durante a intervenção nutricional devem ser abordados temas relativos ao transtorno, à alimentação e à mudança de comportamentos inadequados. As metas de tratamento devem ser traçadas de forma gradual, sendo trabalhadas apenas uma ou duas metas pequenas por semana, com orientações simples e objetivas. Devem ser trabalhados os problemas mais urgentes, e a prescrição de dietas ou orientação de cardápios é desaconselhável.

Considerações finais

A participação do nutricionista no tratamento do TCAP é fundamental, uma vez que o transtorno envolve alterações importantes nas atitudes alimentares dos pacientes, e deve ter enfoque positivo e de valorização das conquistas. A educação nutricional é muito importante para a evolução do paciente, mas deve sempre ser acompanhada da terapia nutricional individual.

O tratamento deve ser dirigido para a diminuição e remissão dos episódios de compulsão alimentar e para o restabelecimento das atitudes alimentares e a melhora da relação com os alimentos e com o corpo. O excesso de peso pode ser abordado durante o tratamento, mas não deve ser seu foco. A prescrição de dietas e cardápios é desencorajada.

Bibliografia recomendada

- Alvarenga M, Larino MA. Terapia nutricional na anorexia e bulimia nervosas. Rev Bras Psiquiatr. 2002; 24(3):39-43.
- American Dietetic Association (ADA). Position of the American Dietetic Association nutrition intervention in the treatment of anorexia nervosa, bulimia nervosa and other eating disorders. J Am Diet Assoc. 2006; 106:2073-82.
- American Psychiatric Association (APA). Transtornos alimentares. In: APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV). 4^a ed. revisada. Porto Alegre: Artmed. 2002.
- American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-V). 5^a ed. Porto Alegre: Artmed. 2014.
- Appolinário CJ. Transtorno da compulsão alimentar periódica: uma entidade clínica emergente que responde ao tratamento farmacológico. Rev Bras Psiquiatr. 2004; 26(2):75-6.
- Azevedo AP, Santos CC, Fonseca DC. Transtorno da compulsão alimentar periódica Rev psiquiatr clin. 2004; 31(4):170-2.
- Borges MBF, Jorge MR. Evolução histórica do conceito de compulsão alimentar. Psic Prat Med. 2000; 3(4):113-8.
- Brambilla F, Samek L, Company M, Lovo F, Cioni L, Mellado C. Multivariat therapeutic approach to binge-eating disorder: combined nutritional, psychological and pharmacological treatment. Int Clin Psychopharmacol. 2009; 24:312-7.
- Claudino AM, Zanella MT. Transtornos alimentares e obesidade. São Paulo: Manole

2005.

- Devlin MJ, Goldfin JA, Dobrow H. What is this called BED? Current status of binge eating disorders nosology. *Int J Eat Disord.* 2003; 34(1):2-18.
- Duchesne M, Appolinario JC, Range BPet al. The use of a manual-driven group cognitive behaviour therapy in a Brazilian sample of obese individuals with binge-eating disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007; 29(1):23-5.
- Fassino S, Leombruni P, Piero A, Abbate-Daga G, Rovera GG. Mood, eating attitudes and anger in obese women with and without binge eating disorder. *J Psychosom Res.* 2003; 54:559-66.
- Fitzgibbon ML, Blackman LR. Binge eating disorder and bulimia nervosa: Difference in the quality and quantity of binge eating episodes. *Int J Eat Disord.* 2000; 27(2):238-43.
- Fossati M, Amati F, Painot D, Reiner M, Haenni C, Golay A. Cognitive-behavioral therapy with simultaneous nutritional and physical activity education in obese patients with binge eating disorder. *Eat Weight Disord.* 2004; 9:134-8.
- Grilo CM, Masheb RM. Rapid response predicts binge eating and weight loss in binge eating disorder: findings from a controlled trial of orlistate with guided self-help cognitive behavioral therapy. *Behav Res Ther.* 2007; 45(11):2537-50.
- Halmi K. Salient components of a comprehensive service for eating disorders. *World Psychiatry.* 2009; 8:150-5.
- Halpern A, Mancini MC. Manual de obesidade para o clínico. São Paulo: Roca, 2002.
- Latterza AR, Dunker KLL, Scagliusi FB, Kemen E. Nutritional treatment of eating disorders. *Rev psiquiatr clín.* 2004, 31(4):173-6.
- Molinari E, Baruffi M, Croci M, Marchi S, Petroni ML. Binge eating disorder in obesity: comparison of different therapeutic strategies. *Eat Weight Disord.* 2005; 10:154-61.
- Painot D, Jotterand S, Kammer Aet al. Simultaneous nutritional cognitive-behavioural therapy in obese patients. *Patient Educ Couns.* 2001; 42:47-52.
- Philippi ST, Alvarenga M. Transtornos alimentares: uma visão nutricional. São Paulo: Manole, 2004.
- Pisciolaro F, Azevedo AP. Transtorno da compulsão alimentar periódica. In: Cordás TA, Kachani AT et al. Nutrição em psiquiatria. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 167-79.
- Rock CL, Curran-Celentano J. Nutritional management of eating disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 1996; 19(4):701-11.
- Salzano FT, Cordás TA. Tratamento farmacológico de transtornos alimentares. *Rev Psiquiatr Clín.* 2004; 31(4):188-94.

- Spitzer RL. Binge eating disorder: to be or not to be in DSM-IV. *Int J Eat Disord.* 1991; 21(1):627-9.
- Striegel-Moore RH, Cachalin FM, Dohm F *et al.* Comparison of binge eating disorder and bulimia nervosa in a community sample. *Int J Eat Disord.* 2001; 29(2):157-65.
- Strigel-Moore RH, Franko DL. Epidemiology of binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2003; 34:19-29.
- Stunkard AJ, Allison KC. Two forms of disordered eating in obesity: binge eating and night eating. *Inter J Obes.* 2003; 27:1-12.
- Whiteside U, Chen E, Neighbors *et al.* Difficulties regulating emotions: Do binge eaters have fewer strategies to modulate and tolerate negative affect?. *Eat Behav.* 2007; 8:162-9.
- Wilfley DE, Wilson GT, Agras WS. The clinical significance of binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2003; 34(1):96-106.
- Yager J. Binge eating disorder: the search for better treatments. *Am J Psychiatry.* 2008; 165(1):51-8.

Importância de Medidas Cognitivo-comportamentais no Tratamento da Obesidade

Mônica Duchesne

Introdução

Este capítulo descreve as técnicas utilizadas pela terapia cognitivo-comportamental (TCC) no tratamento da obesidade, especificando os objetivos das diversas estratégias utilizadas e sua importância para auxiliar na redução do peso corporal. A TCC é um modelo de psicoterapia breve, que utiliza técnicas focalizadas no presente e no futuro do indivíduo. No início do tratamento, é desenvolvida uma conceituação das principais dificuldades apresentadas pelos pacientes e são discutidos os fatores envolvidos na manutenção da obesidade. A conceituação orienta a seleção das técnicas que serão utilizadas em cada caso e, posteriormente, são implementadas sessões semiestruturadas e focalizadas nas metas de perda de peso e melhora da qualidade de vida. A TCC envolve um trabalho “colaborativo”, que enfatiza a importância da participação ativa do paciente no processo de mudança, e possui um caráter educativo, que possibilita ensinar ao paciente um conjunto de estratégias com o objetivo de capacitá-lo para lidar com eventuais recaídas.

A TCC é um importante instrumento terapêutico na promoção do emagrecimento que focaliza na modificação dos padrões individuais de comportamento e pensamento que dificultam o controle do peso. As estratégias cognitivo-comportamentais mais frequentemente utilizadas no tratamento da obesidade incluem:

- Registro da alimentação
- Técnicas para a modificação dos hábitos alimentares

- Estratégias para diminuir o contato do obeso com situações que induzem ao consumo inadequado de alimentos
- Técnicas para aumento da atividade física
- Treinamento em resolução de problemas
- Reestruturação cognitiva
- Prevenção de recaídas.

Modificação dos hábitos alimentares e de atividade física

A TCC tem como objetivo aumentar o controle do obeso sobre seu comportamento alimentar para que ele possa promover alterações saudáveis na sua alimentação. Portanto, o foco da TCC é fornecer recursos para que o paciente consiga aderir às orientações nutricionais e de atividade física propostas pela equipe multiprofissional de tratamento. A seguir estão listadas as técnicas mais frequentemente utilizadas.

► Registro da alimentação

Um dos primeiros passos do tratamento consiste em ajudar o paciente a identificar em que condições a sua alimentação ocorre de maneira inadequada. Um importante instrumento terapêutico utilizado para esse fim é o registro da alimentação. O paciente obeso deve ser motivado a registrar diariamente todos os alimentos ingeridos, com a especificação da quantidade, também detalhando no registro o grau de fome associado à alimentação, ao horário, ao local e ao contexto em que ela ocorreu. Ao longo do tratamento, podem ser acrescentadas outras informações ao registro. Por exemplo, os pensamentos e sentimentos associados à alimentação também podem ser anotados, com o objetivo de analisar sua associação à alimentação inadequada.

O registro alimentar é uma técnica fundamental para o tratamento da obesidade por aumentar a consciência do paciente sobre seus padrões inadequados de alimentação e sobre sua ingestão diária total, apesar da tendência de alguns pacientes para subestimar o consumo alimentar. Além de aumentar a atenção sobre a alimentação, o registro alimentar diário facilita a identificação das circunstâncias em que os comportamentos inadequados ocorrem, possibilitando o desenvolvimento de respostas alternativas para lidar com as dificuldades associadas ao controle da alimentação. Por último, o registro

pode ser consultado nas avaliações periódicas dos resultados que estão sendo obtidos com o tratamento, durante as quais o paciente pode revisar seus progressos e definir os aspectos que ainda precisam ser melhorados.

► Estratégias para controle de estímulos

É importante ensinar o indivíduo a diminuir sua exposição às condições que facilitam a alimentação excessiva. A seguir serão descritas algumas estratégias que auxiliam nesse processo.

► **Restringir a compra de alimentos menos saudáveis.** Se possível, evitar passar pelos locais onde esses alimentos estão expostos nos supermercados, para diminuir a “tentação” de comprá-los. Quando for necessário comprar alimentos pouco saudáveis, é preciso optar pelos tipos e marcas cujo consumo seja mais facilmente controlável. As compras devem ser planejadas antecipadamente e não devem acontecer antes das refeições, uma vez que a fome aumenta a probabilidade de comprar alimentos menos saudáveis.

► **Restringir a disponibilidade de alimentos durante as refeições.** Não se deve comer diretamente de travessas, sacos ou potes. Em vez disso, o alimento que será ingerido deve ser disposto em um prato e os pacotes ou travessas devem ser guardados em seguida. A diminuição da disponibilidade de alimentos diminui a probabilidade de comer mais do que foi planejado.

► Aumento da atenção durante a alimentação

O controle da alimentação é associado ao aumento da atenção para o que está sendo ingerido. Para manter o foco na alimentação, é importante não se envolver em nenhuma outra atividade durante as refeições, como assistir à televisão ou ler jornal, pois, quando a alimentação ocorre com outra atividade, o indivíduo pode se distrair e comer mais do que o necessário. Outro aspecto importante é a prática de comer vagarosamente, porque, ao comer com muita rapidez, em geral, a pessoa ingere mais alimentos do que realmente necessita para saciar a fome.

► Planejamento da alimentação

Atualmente há uma grande oferta de alimentos palatáveis pouco saudáveis, e diversas situações podem colocar o obeso em maior pressão para comer de maneira inadequada. Portanto, a manutenção da perda de peso requer considerável investimento pessoal e bastante planejamento. Na medida do possível, os cuidados com a alimentação devem ter precedência sobre outras atividades, e o indivíduo obeso deve ser ajudado a organizar adaptações nas atividades do dia a dia para viabilizar o estabelecimento de um padrão regular de alimentação.

Situações fora da rotina diária, como férias, refeições em restaurantes ou na companhia de amigos, podem representar um desafio adicional para o controle do peso. É uma estratégia útil se programar com antecedência para a situação, antecipando potenciais dificuldades e desenvolvendo um plano de ação para lidar com os aspectos de maior risco. Com relação a refeições realizadas em restaurantes, pode ser útil tentar participar da escolha do restaurante com o objetivo de escolher restaurantes que ofereçam alimentos mais saudáveis. Estratégias complementares podem envolver pedir que os molhos dos pratos sejam servidos separadamente para que as quantidades ingeridas possam ser avaliadas. Se for necessário fazer refeições em restaurantes que adotam o sistema de rodízio, que ofertam grande variedade de alimentos menos saudáveis, o paciente deve ser orientado a examinar tudo que é oferecido, selecionar os alimentos que pretende consumir e fazer um prato único. Outra situação que frequentemente oferece risco potencial para aumento de consumo é receber visitas em casa. O obeso deve ser incentivado a considerar que seus convidados podem também estar interessados em controlar o peso ou podem estar tomando cuidado com a alimentação por motivos de saúde. Ofertar apenas refeições saudáveis, evitando doces e alimentos com muita gordura, pode ser uma estratégia que indica boa hospitalidade.

► Aumento da atividade física

Uma meta importante da TCC é ajudar o indivíduo obeso a aumentar sua atividade física geral e manter um padrão regular de exercícios físicos, mesmo em atividades que fazem parte do dia a dia e podem aumentar o gasto de energia. Por exemplo, caminhar, ir de bicicleta para o trabalho ou outros compromissos, parar na vaga mais longe do

estacionamento e usar escadas em vez de elevador podem ser opções para aumentar o gasto energético.

Ao longo do tratamento, a motivação para manter-se ativo deve ser continuamente avaliada e devem ser enfatizadas estratégias para aumento da adesão ao exercício. O paciente deve ser incentivado a focalizar as vantagens de manter-se fisicamente ativo, que incluem a melhora de problemas clínicos, o aumento do bem-estar subjetivo, a melhora do humor, maior perda de peso e melhor manutenção do emagrecimento. Para aumentar a adesão ao exercício, pode ser útil montar um programa de atividade física flexível, que inclua uma combinação de exercícios diferentes e diminua a sensação de monotonia. Adicionalmente, ajudar o paciente a identificar modalidades de exercício que sejam prazerosas e compatíveis com a rotina são estratégias que ajudam na manutenção da atividade física. Em alguns casos, fazer atividade física acompanhado pode estimular a adesão ao programa de exercícios.

► Treinamento em resolução de problemas

Parte da dificuldade para seguir o planejamento alimentar e o programa de atividade física acontece em decorrência de problemas com os quais os pacientes têm dificuldades para lidar. O treinamento em resolução de problemas é utilizado para ajudar o paciente a identificar as “situações de risco” que o levam a comer de maneira inadequada e a planejar antecipadamente comportamentos alternativos que a serem utilizados nessas situações. Ele inclui os passos descritos a seguir:

- Passo 1: identificar o problema o mais cedo possível
- Passo 2: considerar o máximo de soluções possíveis
- Passo 3: refletir sobre a provável eficácia de cada solução
- Passo 4: escolher a melhor solução ou combinação de soluções
- Passo 5: definir os passos necessários para a execução da solução escolhida
- Passo 6: praticar a solução
- Passo 7: avaliar o modo como processo de resolução de problemas pode ser melhorado.

Ao longo do tratamento, o paciente é treinado nos passos descritos, utilizando como exemplos situações recentes em que apresentou dificuldades para manter-se sob

controle. Além de ajudar o obeso a resolver questões pontuais, o objetivo da técnica em resolução de problemas é promover o aprendizado da habilidade para resolver problemas de modo geral, aumentando a capacidade do paciente para lidar com dificuldades futuras, quando a TCC for encerrada.

Modificação do sistema de crenças

A TCC pressupõe que o sistema de crenças de um indivíduo, ou seja, o modo como ele percebe e avalia suas experiências e o mundo que o cerca, exerce um papel significativo no desenvolvimento de seus sentimentos e de sua conduta. Portanto, comportamentos inadequados associados ao ganho de peso estariam, em parte, associados a pensamentos e crenças disfuncionais. Para que a TCC tenha resultados à longo prazo, é necessária a modificação dos padrões de raciocínio do obeso.

O primeiro passo é identificar os pensamentos disfuncionais apresentados pelo paciente, os quais, muitas vezes, são claramente expressos por ele ao longo da consulta. Entretanto, ele pode ser treinado na identificação de pensamentos associados à alimentação inadequada ao longo da semana, fazendo um registro por escrito entre as sessões. O registro, além de fornecer dados para o terapeuta, facilita a conscientização desses pensamentos por parte do paciente.

Uma técnica frequentemente utilizada para modificar pensamentos e crenças disfuncionais é o “questionamento socrático”, que consiste em, por meio de perguntas, guiar o paciente na análise de seus pressupostos básicos. Dentre as diversas linhas de questionamento utilizadas, podem ser destacadas perguntas que levam o paciente a avaliar:

- As evidências que embasam suas crenças
- As evidências que se contrapõem às crenças
- As interpretações alternativas para suas experiências
- As vantagens e desvantagens de manter as atuais crenças.

O terapeuta tem envolvimento ativo no processo de análise dos pensamentos e crenças e, como um colaborador, verifica junto com o paciente as bases para o desenvolvimento e a manutenção do sistema de crenças.

Algumas distorções cognitivas (ou vieses de interpretação) são comumente observadas em pacientes obesos, como o pensamento dicotômico e a desqualificação do positivo. O pensamento “ou tudo ou nada” é uma tendência a raciocinar em termos absolutos, sem categorias intermediárias, como, por exemplo, “ou sigo a dieta 100% ou, já que estraguei tudo, vou comer tudo o que tenho vontade.” Portanto, quando ocorre um pequeno lapso, a interpretação de ter falhado completamente resulta no abandono de que qualquer tentativa de controle subsequente e no consumo excessivo de alimentos. Para trabalhar a flexibilidade no padrão alimentar, pode ser usada a ideia de um *continuum* de autocontrole, estabelecendo em um extremo o número zero e no outro extremo a representação de 100% de controle. O paciente é, então, conduzido a analisar os graus de autocontrole apresentados em diferentes situações de vida. Essa técnica ajuda a mostrar que existem categorias intermediárias de controle que precisam ser consideradas e mantidas.

Outra distorção cognitiva frequentemente observada em indivíduos obesos é a “desqualificação do positivo”, que consiste em valorizar apenas aspectos negativos, sem considerar os sucessos ou aspectos positivos de uma situação. Por exemplo, após uma redução significativa da frequência de dias com alimentação inadequada, o paciente pode permanecer insatisfeito porque “só consegui me controlar cinco dias esta semana”. Essa tendência para não valorizar melhorias graduais contribui para o desenvolvimento e a manutenção de baixa autoestima, uma vez que o paciente considera suas conquistas sempre insuficientes. Como esse padrão de raciocínio também pode favorecer o abandono do tratamento, uma vez que o paciente pode não perceber que está evoluindo no processo terapêutico, o paciente deve ser incentivado a focalizar em seus sucessos e nas melhorias graduais, aumentando sua motivação e seu senso de autoeficácia.

Estratégias para aumentar a adesão ao tratamento e prevenção de recaídas

Uma das metas da TCC é trabalhar as expectativas do paciente em relação ao seu objetivo de perda de peso, ajudando-o a aceitar metas tangíveis de emagrecimento. Portanto, o paciente deve ser orientado a adotar uma meta inicial de emagrecimento que resulte em melhorias clínicas e na qualidade de vida, ainda que ele não atinja o peso que

consideraria ideal. Após a obtenção da perda de peso em torno de 10 a 15% do peso inicial, o tratamento focaliza o desenvolvimento de habilidades para manter o peso perdido. Após um período de manutenção, podem ser discutidas novas metas de perda de peso e as estratégias para obtê-las.

Não conseguir reduzir muito o peso pode causar frustração e, muitas vezes, contribuir para o abandono do tratamento. Expectativas irrealistas são difíceis de serem atendidas e, geralmente, resultam no abandono de qualquer tentativa do paciente de manter seu novo peso e os demais ganhos obtidos com o tratamento. Isso acontece em razão de ele considerar sua redução de peso pouco significativa e, portanto, se tornar pouco comprometido em manter o peso que conseguiu perder. Pode haver também a noção de que o tratamento foi insuficiente e a invalidação das estratégias aprendidas.

Indivíduos com predisposição à obesidade podem aprender o que comer, como fazer exercícios físicos para controlar a obesidade e como se manter mais saudáveis, mas sua predisposição para o ganho de peso não é eliminada. O paciente deve ser ajudado a avaliar que, embora aspectos comportamentais e do meio possam contribuir para a obesidade, há fatores sobre os quais ele não tem controle, como os genéticos. Isso significa que, ainda que o paciente consiga atingir peso próximo ao seu ideal, para alguns obesos o custo pessoal para a manutenção pode ser alto. Uma das estratégias para guiar uma redução de peso acessível é fazer o paciente avaliar o alto custo de manter-se em dieta muito restritiva por tempo indeterminado para manter um peso muito baixo. Em muitos casos, perdas mais modestas compatíveis com restrições mais simples podem ser mantidas com mais facilidade e administradas junto com os outros objetivos de tratamento do paciente.

Embora a TCC tenha como objetivo ajudar o obeso a perder o maior peso possível por meio de modificações comportamentais e cognitivas, a manutenção dos ganhos com o tratamento depende do adequado equilíbrio entre mudança de comportamento e aceitação de eventuais limites genéticos. Para promover a adesão ao tratamento, ele deve ser ajudado a identificar as vantagens obtidas com a perda de peso alcançada ao longo do tratamento, com a manutenção das estratégias aprendidas e com um emagrecimento moderado. Aspectos que podem ser enfatizados incluem melhorias na saúde, no nível de energia, na mobilidade, no condicionamento físico, na autoestima e no bem-estar subjetivo. Em função da tendência para desqualificar o positivo,

anteriormente descrita, é importante ajudar o paciente a manter o foco nos sucessos obtidos e em todas as mudanças positivas ocorridas desde que emagreceu. Se, após um período de manutenção bem-sucedida do emagrecimento, o paciente desejar acentuar a redução do peso, novas metas de emagrecimento podem ser discutidas e o programa de tratamento pode ser adaptado, com o adequado monitoramento dos resultados.

Uma estratégia para manter o paciente comprometido com o tratamento é ajudá-lo a identificar aspectos da sua vida, além da obesidade, em que a TCC pode ajudá-lo, ou seja, definir objetivos independentes do seu emagrecimento que podem envolver, por exemplo, a redução de níveis de ansiedade e tristeza, o aumento da autoestima e a melhora dos relacionamentos interpessoais. Além da melhora do peso, os demais objetivos devem ser monitorados e os sucessos evidenciados.

O suporte social também pode influenciar na motivação do indivíduo para se manter no tratamento. Além de apoiar a TCC e incentivar o paciente, os familiares e amigos podem colaborar com as necessárias mudanças de estilo de vida que facilitam o controle da alimentação e o aumento da atividade física. Por último, alguns pacientes se beneficiam da TCC no formato de grupo, pois ele intensifica o grau de apoio social, possibilitando que os pacientes dividam experiências semelhantes e forneçam sugestões para as dificuldades compartilhadas.

No decorrer de todo o tratamento, o paciente deve ser treinado para identificar e registrar as situações de alto risco para perda de controle sobre a alimentação e para a redução da atividade física. Na fase final da TCC, ele deve ser incentivado a fazer uma revisão geral de seu progresso e a refletir sobre quais são os aspectos de seu comportamento que ainda o colocam em risco de aumentar o peso, após o término do tratamento. Além disso, as tentativas prévias de redução de peso e os motivos que levaram a uma baixa manutenção dessa condição devem ser discutidos para identificar que fatores pessoais relevantes podem contribuir para a ineficácia da manutenção do peso. Esses fatores podem incluir, entre outros aspectos, a propensão para comer alimentos gordurosos em períodos de estresse, uma tendência a ser menos ativo no inverno, o pensamento de que o paciente deve poder comer o que quiser nas férias, uma tendência para beber ou comer em excesso em festas.

A análise dos fatores de risco para recaídas possibilita a elaboração de um plano para lidar com futuras dificuldades. O plano de manutenção deve ser elaborado por

escrito conjuntamente com o paciente e deve incluir todas as técnicas que foram úteis ao longo do tratamento, além de uma descrição de potenciais problemas futuros e as estratégias que serão utilizadas para lidar com eles. Por último, deve haver uma seção do plano para o paciente continuar registrando seus sucessos, o que lhe possibilita continuar identificando suas melhorias e os comportamentos úteis para o controle do peso corporal.

Deve ficar clara para o paciente a diferença entre lapso e recaída. É importante que ele esteja ciente de que podem acontecer retrocessos e que eles não significam a ineficácia do tratamento. Entretanto, é preciso estar atento aos primeiros sinais de retrocesso e prontamente revisar e colocar em prática as estratégias aprendidas ao longo do tratamento. O terapeuta deve enfatizar que manter o peso é uma habilidade que precisa ser praticada e que o paciente deve manter o foco no emagrecimento, mesmo após o término do tratamento.

Para prevenir recaídas, é necessário continuar a monitorar o peso semanalmente. Após qualquer mudança significativa no peso, o paciente deve voltar a registrar cuidadosamente seus hábitos de alimentação e exercício para identificar as razões para o aumento de peso e gerenciá-las imediatamente, com base nas estratégias resumidas no plano de manutenção. É importante incentivar os pacientes a estarem particularmente atentos a períodos de mais risco para recuperarem o peso (p. ex., férias).

Considerações finais

O tratamento da obesidade envolve uma equipe diversificada, incluindo, entre outros profissionais, médicos, nutricionistas, psicólogos e educadores físicos. A TCC complementa o trabalho dos demais profissionais da equipe, facilitando a perda de peso por favorecer o aumento da adesão às orientações nutricionais e o aumento da atividade física. Além disso, ela melhora a autoestima, a qualidade de vida do paciente, torna suas expectativas de perda de peso mais compatíveis com os resultados efetivamente obtidos e o ajuda a solucionar melhor os problemas, capacitando-o para lidar com eventos adversos ao longo da vida.

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial e, portanto, pode haver diferentes níveis de dificuldade para o emagrecimento e diferentes graus de reganho de peso após o término do tratamento. Entretanto, a manutenção de uma perda de, pelo menos, 10%

do peso corporal inicial melhora alguns parâmetros clínicos.

A TCC tem sido indicada como um tratamento complementar eficaz para a obesidade e, embora tenha sido originalmente concebida como uma terapia breve, alguns autores sugerem que nesses casos sejam adotados períodos mais longos de tratamento. Embora a TCC feita de modo intensivo e com curta duração possa promover uma resposta rápida de perda de peso, parece ser menos efetiva na prevenção de recaídas. Em contraposição, os programas de TCC mais longos, que incluem sessões periódicas de revisão de tratamento, se correlacionam com maior manutenção do peso perdido. A mudança de comportamentos, de atitudes e do estilo de vida pode requerer um tempo maior de treinamento do indivíduo obeso. Os modernos programas de TCC consideram o desenvolvimento de estratégias para prevenir recaída como um foco primário do tratamento.

Bibliografia recomendada

- Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, Zemel B, Verde TJ, Franckowiak SC. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women. A randomized trial. JAMA. 1999; 281(4):335-40.
- Beck J. Terapia cognitiva. Teoria e prática. Porto Alegre: Artmed, 1997.
- Beck J. Pense magro. A dieta definitiva de Beck. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- Berkel LA, Poston WSC, Reeves RS, Foreyt JP. Behavioral interventions for obesity. Am Diet Assoc. 2005; 5(Suppl 1):35-43.
- Cooper Z, Fairburn CG, Hawker DM. Terapia cognitivo-comportamental da obesidade – Manual do terapeuta. São Paulo: Roca, 2009.
- Devlin MJ, Yanovski SZ, Wilson GT. Obesity: what mental health professionals need to know. Am J Psychiatry. 2000; 157(6):854-66.
- Duchesne M. Terapia cognitivo-comportamental em grupo para obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica [dissertação]. Instituto de Psiquiatria – IPUB. Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro: 2007.
- Foster GD, Makris AP, Baler BA. Behavioral treatment of obesity. Am J Clin Nutr. 2005; 82(1):230-5.
- Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G. What Is a Reasonable weight loss? Patients expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. J Consult Clin Psychol. 1997; 65(1):79-85.
- Guimarães SS. Técnicas cognitivas e comportamentais. In: Rangé B (editor)

Psicoterapias cognitivo-comportamentais. Um diálogo com a psiquiatria. Porto Alegre: Artmed, 2001;113-30.

Knapp P. Terapia cognitivo-comportamental na prática psiquiátrica. Porto Alegre: Artmed, 2004.

Jakicik JM, Otto AD. Physical activity recommendations in the treatment of obesity Psychiatr Clin North Am. 2005; 28(1):141-50.

Latner JD, Stunkard AJ, Wilson GT, Jackson ML, Zelitch DS, Labouvie E. Effectiv long-term treatment of obesity: a continuing care model. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000; 24(7):893-8.

Latner JD, Wilson GT, Stunkard AJ, Jackson ML. Self-help and long-term behavio therapy for obesity. Behav Res Ther. 2002; 40(7):805-12.

National Heart, Lung, and Blood Institute – NHBRI. Clinical guidelines on th identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. (1998) Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity>. Acesso em: 29/01/2010.

Nauta H, Hospers H, Kok G, Jansen A. A comparison between a cognitive and a behavioral treatment for obese binge eaters and obese-non-binge eaters. Behav Ther. 2000; 31(3):441-61.

Painot D, Jotterand S, Krammer A, Fossati M, Golay A. Simultaneous nutritional cognitive-behavioral therapy in obese patients. Patient Educ Couns. 2001; 42(1):47-52.

Reever MM. Cognitive-behavioral interventions for obesity. Northeast Florida Med 2008; 59(3):37-40.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Obesidade: terapi cognitivo-comportamental. Projeto diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2005. Disponível em: www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/34-ObesTerap.pdf. Acesso em: 30/01/2010.

Van Dorsten B, Lindley EM. Cognitive and behavioral approaches in the treatment o obesity. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37(4):905-22.

Wadden TA, Clark VL. Behavioral treatment of obesity: achievements and challenges. In: Kopelman PG, Caterson ID, Dietz WH, editors. Clinical obesity in adults an children. 2 ed. Boston: Blackwell Publishing, 2005:350-9.

Wadden TA, Creerand CA, Brook J. Behavioral treatment of obesity. Psychiatr Cli North Am. 2005; 28(1):151-170.

Westenhofer J. The therapeutic challenge: behavioral changes for long-term weight maintenance. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25(1):85-8.

Exercício Físico no Tratamento da Obesidade I Como Prescrever?

Ana R. Dâmaso e Priscila de Lima Sanches

Introdução

De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), maus hábitos alimentares e uso do cigarro são os principais fatores de risco comportamentais modificáveis determinantes para o desenvolvimento de doenças crônicas. Recentemente, o órgão institucional demonstrou que das 10 causas mais frequentes de morte sete foram atribuídas às doenças crônicas, entre elas o diabetes, as doenças cardiovasculares (DCV) e a obesidade. Dessa maneira, a obesidade venga ganhando grande destaque na comunidade científica devido ao aumento alarmante de sua prevalência no Brasil e no mundo, e sua associação a outras comorbidades que prejudicam ainda mais a qualidade de vida dos obesos. Nas últimas décadas, considerável conhecimento tem sido acumulado sobre a importância do exercício físico no tratamento de várias doenças crônicas, entre as quais está a obesidade. Porém, devido a sua etiologia multifatorial, torna-se necessário um tratamento multi, inter ou transdisciplinar da obesidade, para que seja possível englobar os principais desencadeadores dessa patologia. Nesse caso, a prescrição do exercício físico para obesos abordada neste capítulo deve ser vista sempre como parte de um tratamento envolvendo diversas áreas da saúde, como medicina, nutrição, psicologia e fisioterapia, e visando fundamentalmente à mudança no estilo de vida.

Nos diferentes universos da saúde e da doença humana acredita-se que a adequada prescrição do exercício físico possa tornar-se um apoio ao tratamento clínico

tradicional, tendo sido demonstrado que, em um seletivo número de casos, o exercício físico pode ser ainda mais efetivo do que o tratamento medicamentoso ou potencializar os principais efeitos. Além disso, de acordo com Pedersen e Saltin, em uma vasta revisão da literatura, o exercício físico pode apresentar menos efeitos colaterais do que determinados tipos de medicamento, o que estimula a busca constante do aprimoramento de sua aplicação.

Devido à diversidade de protocolos de aplicação do exercício físico associados às demais intervenções no controle da obesidade, no presente capítulo serão descritas as principais evidências dos efeitos dos diferentes tipos, volumes e intensidades dos exercícios físicos sobre a fisiopatologia dessa doença e seus possíveis mecanismos de ação, assim como possíveis contraindicações.

Bases gerais para a prescrição do exercício físico em caso de obesidade

Atualmente a obesidade é considerada uma doença crônica inflamatória, já que a função secretora do tecido adiposo, que produz diversas adipocinas, favorece um estado inflamatório de baixo grau e a associação da obesidade a diversas comorbidades. No indivíduo obeso, as concentrações de adipocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6), o inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), a proteína C reativa (PCR) e a resistina (Res), estão aumentadas, enquanto as adipocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina (Adipo), uma das citocinas mais abundantemente expressas pelo tecido adiposo, estão em baixas concentrações, em comparação aos valores encontrados em indivíduos eutróficos.

Indivíduos obesos (com índice de massa corporal [IMC] > 30 kg/m²) apresentam taxa de mortalidade duas vezes maior quando comparados a indivíduos eutróficos, e em obesos mórbidos (IMC > 40 kg/m²) com idades entre 25 e 30 anos a taxa de mortalidade associada a DCV aumenta de 10 a 12 vezes. Além disso, a distribuição da gordura corporal também influencia a gravidade e o grau de acometimento da obesidade, já que o tecido adiposo visceral possui características morfológicas que o diferenciam do tecido adiposo subcutâneo e o tornam muito mais nocivo à saúde. Desse modo, o diagnóstico preciso da obesidade e de suas comorbidades torna-se importante ferramenta no controle e no acompanhamento de estratégias clínicas interdisciplinares,

incluindo o exercício físico individualizado.

Existem fortes evidências na literatura de que a atividade física pode melhorar a patogênese da obesidade, resultando em melhor qualidade de vida. Nesse sentido, a prescrição do exercício físico deve ser considerada especialmente como estratégia para alcançar três finalidades:

- Prevenção do ganho de peso
- Emagrecimento
- Manutenção do peso ideal.

O American College of Sports Medicine (ACSM) divulgou seu mais recente estudo sobre estratégias para perda e prevenção do reganho de peso em indivíduos obesos maiores de 18 anos e sem comorbidades graves ou uso de medicamentos. Nesse estudo, preconiza que, para prevenir um ganho de peso superior a 3% da massa corporal total, é necessário realizar um volume de exercício físico entre 150 e 200 min semanais (min/sem), com intensidade moderada, que corresponda a um gasto energético entre 1.220 e 2.000 calorias por semana (kcal/sem). Em relação ao emagrecimento, o mesmo volume apresentou resultados modestos na perda de peso, sendo mais eficiente um acúmulo entre 225 e 420 min/semana de exercício de intensidade moderada, sugerindo que pode haver um efeito dose-resposta em relação ao volume de exercício e à magnitude da perda de peso.

Esse efeito dose-resposta também se aplica para a prevenção do reganho de peso após emagrecimento, em que a maioria dos estudos avaliados pelo ACSM preconiza que, quanto maior o volume, melhor será essa manutenção do peso adquirido, embora ainda haja dados conflitantes e pouco controlados na literatura. Como não há consenso sobre qual é o melhor tipo de exercício físico para a manutenção da perda de peso a longo prazo, as estratégias de emagrecimento devem prever acompanhamentos sistematizados após o período de intervenção, comumente denominados *follow-up*, para que no futuro a questão possa ser solucionada. Contudo, o *follow-up* de no mínimo dois anos após a intervenção torna-se um ponto crítico de mensuração do sucesso da terapia.

Um estudo publicado com homens e mulheres chineses com sobrepeso ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) demonstrou que o nível de atividade física apresenta correlação inversa com as concentrações de triglicerídios (TG) e glicemia em jejum (GJ) e correlação positiva

com as lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol), independente dos valores de IMC. O estudo confirma os resultados efetivos de no mínimo 30 min de exercícios físicos por dia, realizados regularmente em indivíduos com sobrepeso para prevenir o desenvolvimento de doenças crônicas como o diabetes e a aterosclerose.

Em relação à prescrição de exercícios para adolescentes obesos, os de característica aeróbica, de longa duração e com baixa intensidade combinados a exercícios resistidos com alto número de repetições aparentaram ser mais efetivos para a manutenção do peso, enquanto exercícios aeróbicos de longa duração e intensidade moderada a alta, totalizando de 155 a 180 min/semana, foram mais efetivos para reduzir a quantidade de gordura corporal. Nessa população específica, o estímulo para diminuir comportamentos sedentários, principalmente o tempo em frente da TV ou do computador, também parece exercer grande influência no emagrecimento, embora exista uma quantidade muito pequena de estudos controlados que abordem o tema na adolescência.

Também observou-se que adolescentes obesos submetidos à terapia interdisciplinar a longo prazo, cujo componente treinamento físico seguia um protocolo de exercício aeróbico contínuo, durante 60 min, 3 vezes/semana no período de 24 semanas, apresentaram redução na prevalência da síndrome metabólica (SM) e em seus fatores de risco, como resistência insulínica (RI) e adiposidade visceral, além de redução na prevalência da esteatose hepática não alcoólica e graus da doença e nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias e aumento na concentração de adiponectina. A melhora dos fatores de risco da SM em adolescentes obesos também foi verificada por um estudo de Foschini *et al.*, que comparou dois tipos de periodizações (linear e ondulatória) dentro de um programa de treinamento concorrente de 14 semanas (realização de exercícios aeróbicos e resistidos em uma mesma sessão de treinamento). Diferentemente da utilização de exercícios exclusivamente aeróbicos, a associação de exercícios aeróbicos e resistidos promoveu aumento significativo na quantidade da massa livre de gordura com os dois tipos de periodização, porém a periodização ondulatória mostrou-se mais eficaz na manutenção da taxa metabólica de repouso do que a linear, em que foi observada diminuição significativa do fator. Esses resultados são de extrema importância, pois podem auxiliar na prevenção do reganho de peso após intervenção.

Crianças com sobrepeso e obesidade têm alta probabilidade de tornarem-se adultos obesos, e, portanto, também devem ser alvo de intervenções interdisciplinares que incluam a prática de atividade e exercício físico sistematizado. Porém, para minimizar os altos índices de evasão ao tratamento, é fundamental ter atenção a fatores motivacionais e englobar a participação da família no trabalho com essa faixa etária. Estudos mostram que a prática de exercícios físicos de alta intensidade (de 65 a 80% da frequência cardíaca máxima [FCM] ajustada pela idade) na forma de jogos recreativos durante o período de um ano (seis meses, duas vezes por semana com duração de 50 min, e seis meses por duas vezes por mês com a mesma duração), concomitante ao constante estímulo para diminuição de comportamentos sedentários e aumento da prática de atividade física pelo menos três vezes por semana (caminhar, andar de bicicleta, subir e descer escadas) foram capazes de diminuir显著mente o peso corporal, o IMC, o percentual de gordura e a quantidade de gordura corporal em kg, em comparação com o grupo-controle de crianças com sobrepeso que não realizaram a intervenção. Além disso, também houve diminuição estatisticamente significativa da concentração plasmática de insulina e da RI, caracterizada pelo cálculo do *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR).

Independentemente da faixa etária e do grau de obesidade, os pacientes devem ser informados sobre as metas reais quanto à expectativa da perda de peso induzida pelo exercício, assim como sobre os efeitos benéficos do exercício *per se* perante os fatores de riscos cardiometabólicos, para que não haja frustração e evasão ao treinamento, já que a incorporação da prática de exercícios físicos regulares como estratégia para o emagrecimento apresenta uma correlação inversa à ocorrência de sérias comorbidades, que variam com a idade e o grau da obesidade.

O efeito do exercício físico em diminuir a concentração de hemoglobina glicosilada (HbA1c) também é clinicamente relevante. Dados referentes a alterações na concentração de insulina após um período de treinamento aeróbico e/ou resistido são divergentes na literatura, e pode haver diminuição ou não da hiperinsulinemia. Porém, nenhum estudo constatou aumento nos níveis de insulina em resposta ao exercício.

O exercício físico é o principal fator responsável pelo aumento do gasto calórico que favorece o balanço energético negativo, já que, em condição aguda ao esforço, o gasto calórico pode aumentar até 10 vezes em relação ao repouso. Entre os possíveis

efeitos benéficos do exercício físico no tratamento de indivíduos obesos estão incluídos aumento na taxa de lipólise sem aumento compensatório da ingestão alimentar, aumento na sensibilidade insulínica (SI) e redução dos processos inflamatórios mediados pelo aumento de adiponectina, além de redução de citocinas pró-inflamatórias.

Veremos a seguir qual é a contribuição da prática de exercícios aeróbicos e resistidos, realizados de forma isolada ou associada, na melhora do quadro de obesidade e suas comorbidades.

► Exercícios aeróbicos

■ *Benefícios*

Os exercícios aeróbicos aumentam o transporte de oxigênio para os músculos exercitados, que, por sua vez, utilizam mais estoques de gordura como substrato energético e pouparam a utilização do glicogênio muscular.

A prática diária de exercício físico aeróbico está associada a reduções significativas na quantidade de gordura corporal total, abdominal e visceral e à melhora da SI, e os resultados podem ser alcançados mesmo quando não há redução significativa do peso corporal. A longo prazo, esse tipo de exercício é capaz de diminuir a pressão arterial (PA) sistólica em indivíduos obesos hipertensos ou normotensos, porém, em magnitudes diferentes, de aumentar o enchimento diastólico do ventrículo esquerdo e a vasodilatação dependente do endotélio e de induzir efeitos anti-inflamatórios.

A melhora do condicionamento e da aptidão física promovida pelo exercício aeróbico é de suma importância para a prevenção de DCV, pois estudos mostram que a prática regular de exercícios físicos aeróbicos melhora a função endotelial independentemente da perda de peso, respaldando a hipótese de que a obesidade seja um potente fator de risco cardiovascular (RCV) não apenas devido ao acúmulo de gordura, mas também por, na maioria dos casos, estar associada ao sedentarismo e a baixos níveis de aptidão física e de consumo máximo de oxigênio ($\text{Vo}_2 \text{ máx}$). De acordo com essa hipótese, indivíduos obesos fisicamente ativos apresentariam menor risco de morbidade e mortalidade precoce por doenças cardiovasculares.

Os principais benefícios da prescrição de exercícios aeróbicos para indivíduos

obesos estão destacados na Figura 60.1.

■ Possíveis mecanismos

A melhora da sensibilidade insulínica promovida pelo exercício aeróbico pode ser explicada por diversos mecanismos citados na Tabela 60.1.

O principal mecanismo que explica a melhora da disfunção endotelial encontrada em indivíduos obesos é o fato de o exercício físico aumentar o fluxo sanguíneo e, consequentemente, o *shear stress* fisiológico na parede do vaso sanguíneo, fenômeno que é considerado um potente estímulo para a produção de óxido nítrico (ON) derivado do endotélio, o qual, por sua vez, induz o relaxamento do músculo liso e a vasodilatação. Além disso, o treinamento aeróbico também é capaz de diminuir a quantidade de lipoproteínas de baixíssima densidade (VLDL-c) em obesos dislipidêmicos.

Outro mecanismo bastante estudado refere-se ao efeito anti-hipertensivo do treinamento aeróbico, para o qual as hipóteses mais aceitas relacionam-se com a redução da vasoconstrição simpática e a atenuação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, já que ambos estão exacerbados no indivíduo obeso, com aumento da vasoconstrição, inflamação e estresse oxidativo.

■ Volume/intensidade

Recomenda-se a prática de exercícios físicos aeróbicos com duração de 30 a 60 min, frequência de duas a cinco vezes por semana, por período indeterminado, já que o tratamento e o controle da obesidade visam à aquisição de hábitos saudáveis para toda a vida.

A administração dessa prática durante um mês representa um déficit energético que culmina em uma perda de no mínimo 0,5 kg do peso corporal por semana, e, quanto maior a duração e a frequência desse tipo de exercício, maior será o déficit energético gerado.

Em relação ao percentual de oxidação das gorduras durante o exercício, os de intensidade de leve a moderada apresentam-se mais eficientes do que os de alta intensidade. Porém, não se pode confundir o percentual de oxidação da gordura com o metabolismo total de gordura, porque, durante altas intensidades, o gasto calórico total

e a quantidade de gordura metabolizada por unidade de tempo são maiores. Além disso, a gordura parece ser o principal suprimento para o consumo excessivo de oxigênio pós-exercício (EPOC) nas primeiras horas após a realização de exercícios de alta intensidade, o qual também melhora a função endotelial, possivelmente por aumentar a biodisponibilidade de ON, principal regulador da função endotelial.

Exercícios intensos e moderados são capazes de aumentar a concentração de adiponectina; porém, exercícios aeróbicos de alta intensidade (entre 90 e 95% da FCM ou entre 85 e 90% do VO_2 máx) promovem maiores benefícios da capacidade aeróbica em menor intervalo de tempo e podem ser prescritos de forma intervalada para indivíduos com sobrepeso ou obesidade leve. O método do treinamento intervalado inclui períodos de alta intensidade intercalados com de intensidade moderada, possibilitando que o indivíduo se recupere para um novo estímulo forte. O possível mecanismo que explica esse fenômeno é que, em intensidades mais elevadas, ocorre maior número de adaptações cardiovasculares, como aumento do volume sistólico máximo e consequente aumento do pulso de oxigênio, que podem contribuir para o aumento do VO_2 máx, já que o volume sistólico é um dos fatores que limita esse parâmetro.

■ *Contraindicações*

Exercícios aeróbicos de intensidade vigorosa conduzem a uma sobrecarga articular semelhante à de um saltador, e sua prescrição deve ser evitada para obesos sedentários com obesidade mais grave ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$). Para indivíduos obesos portadores de artrite e/ou com outras limitações na mobilidade é mais aconselhável a prática de exercícios aquáticos em piscina aquecida.

► *Exercícios resistidos*

Os exercícios resistidos não aumentam a oxidação lipídica, mas devem ser prescritos especialmente para manutenção da massa magra e diminuição dos riscos à saúde. Aplicados como estratégia isolada de tratamento para mulheres de meia-idade sedentárias e com sobrepeso durante um ano, esse tipo de exercício não foi capaz de reduzir o percentual e a quantidade de gordura corporal, mas promoveu aumento significativo de massa magra e dos níveis plasmáticos de adiponectina, assim como a

redução significativa da concentração da PCR, atenuando o estado inflamatório de baixo grau associado ao sobrepeso das voluntárias, o que pode reduzir as chances de desenvolver DCV.

Enquanto a resposta imune ao exercício aeróbico tem recebido grande atenção, pouco se sabe sobre mudanças agudas das citocinas circulantes em resposta a uma única sessão ou a várias sessões de exercício resistido.

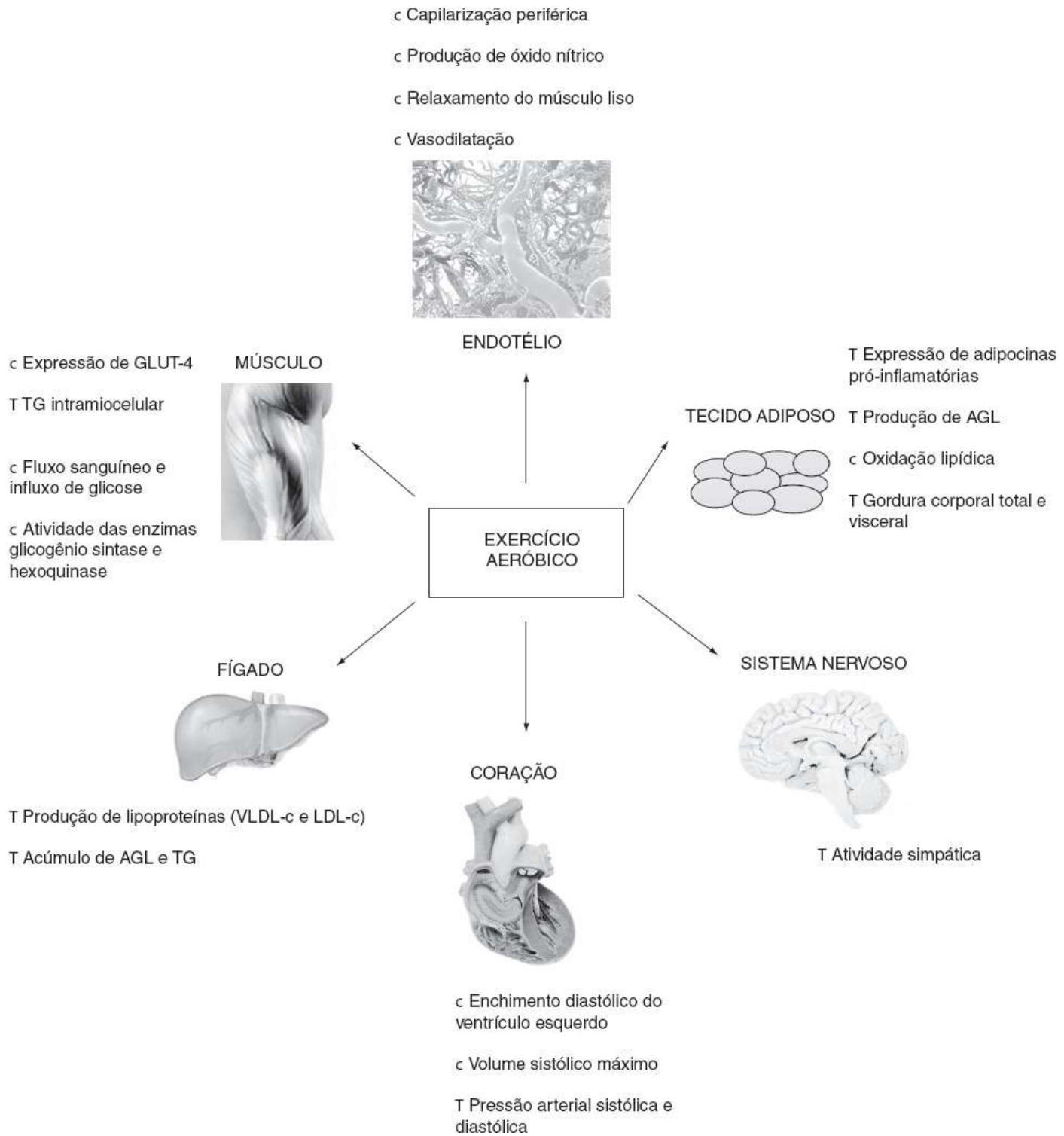


Figura 60.1 Efeitos sistêmicos da prescrição de exercícios aeróbicos para indivíduos obesos. TG: triglicerídos; AGL: ácidos graxos livres; VLDL-c: lipoproteína de baixíssima densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; GLUT-4: transportador de glicose tipo 4.

O exercício resistido promove ruptura miofibrilar, especialmente durante a ação

muscular excêntrica. Essa ruptura ocasiona resposta inflamatória modulada pelas citocinas, principalmente a IL-6, que é produzida localmente pelas miofibrilas e age como um regulador essencial de células satélites mediadas pelo crescimento muscular hipertrófico. Nesse caso, parece que as citocinas podem exercer um importante papel no reparo e no processo de remodelamento muscular. A magnitude da demanda metabólica ou a fadiga vivenciada durante a sessão de exercício resistido influencia o padrão fisiológico de resposta das citocinas.

Uma segunda hipótese é que o exercício aumenta a atividade da enzima citocromo C oxidase, que se apresenta associada à diminuição na expressão local de citocinas pró-inflamatórias (reduz moléculas de adesão e TNF- α), retardando o processo catabólico muscular.

Tabela 60.1 Possíveis mecanismos que explicam a melhora da sensibilidade insulínica em obesos submetidos a treinamento aeróbico.

Aumento na expressão gênica de elementos intracelulares da via de sinalização da insulina, em particular transportadores de glicose (GLUT-4), na musculatura esquelética

Aumento da sinalização insulínica pós-receptor

Melhora da função das células β pancreáticas

Aumento na expressão e na atividade da enzima AMP quinase

Redução no conteúdo intramiocelular de triglicerídos e de seus metabólitos

Aumento na atividade das enzimas glicogênio sintase e hexoquinase

Diminuição da produção e aumento da depuração de ácidos graxos livres (AGL)

Melhora do influxo de glicose para o músculo devido ao aumento da capilarização e do fluxo sanguíneo muscular

AMP: monofosfato de adenosina.

■ *Benefícios*

Embora o exercício resistido, aplicado de forma isolada, possa apresentar modesta contribuição na redução de gordura corporal e consequente perda de peso em indivíduos obesos, é um potente auxiliar no processo de emagrecimento, além de estar associado à atenuação dos fatores de RCV.

Existem evidências na literatura de que o exercício resistido, principalmente de intensidade moderada e com alto volume (em torno de 15 a 20 repetições), é capaz de melhorar a SI e mostra-se um possível protetor contra o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Um estudo com 22 homens com DM2 mostrou que o exercício resistido foi mais eficiente para manter o controle glicêmico do que o exercício de *endurance*. Além disso, a força muscular e a aptidão cardiorrespiratória apresentam correlação inversa à prevalência da SM.

O exercício resistido contribui para o aumento do gasto calórico diário, por intermédio do próprio custo energético de sua execução e durante o período de recuperação, devido ao EPOC. Além disso, promove uma resposta hipotensiva pós-exercício, e a duração dessa resposta e o gasto energético após a sessão de treinamento são proporcionais à intensidade do exercício.

Os principais benefícios da prescrição de exercícios resistidos no tratamento de indivíduos obesos estão destacados na Figura 60.2.

■ *Possíveis mecanismos*

Os exercícios resistidos podem auxiliar no processo de emagrecimento por meio de vários mecanismos citados na Tabela 60.2.

Em pacientes obesos com DM2 o treinamento resistido pode aumentar a massa muscular e diminuir a proteólise associada aos casos mais graves da patologia, além de melhorar a SI e aumentar o consumo de glicose mediado por esse hormônio no músculo esquelético.

Entre os efeitos protetores contra doenças cardiovasculares incluem-se aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c), diminuição das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), de TG e da PA sistólica e diastólica, provavelmente causada por uma complexa interação envolvendo o sistema nervoso simpático (SNS), barorreceptores e liberação de ON, assim como outros mecanismos ainda desconhecidos.

■ *Volume/intensidade*

A relação volume/intensidade mais encontrada na literatura sobre prescrição de exercícios resistidos para obesos é um maior número de repetições com uma carga leve

a moderada, ou seja, maior volume e menor intensidade. A distribuição dos exercícios acontece com intervalos muito curtos entre uma série e outra, na forma de circuito ou com exercícios alternados por segmento corporal, em que não há intervalo entre as séries.

Maiores intensidades de exercício resistido estão associadas a maior gasto energético durante sua realização e a aumento da duração do EPOC, que também culmina em um maior gasto energético após o período de exercício.

Dentro desse princípio podem-se ainda utilizar algumas estratégias para otimizar os resultados do exercício resistido, como diferentes periodizações, caracterizadas por diversificações planejadas das variáveis agudas e crônicas de um programa de treinamento, a fim de maximizar seu efeito e estabelecer uma correta relação entre estímulo e recuperação. As periodizações mais recentemente utilizadas como estratégia de intervenção para indivíduos obesos são a linear, que consiste em um aumento gradual da intensidade concomitante a diminuição do volume em períodos de aproximadamente quatro semanas, e a não linear ou ondulatória, que também consiste em uma variação inversamente proporcional entre volume e intensidade, porém em períodos bem menores, que variam dentro da mesma semana ou entre as semanas.

Vale ressaltar que existem poucos estudos sobre a utilização dos diferentes tipos de periodização para indivíduos obesos e que a adesão e o sucesso do treinamento físico estão associados ao conhecimento e à criatividade do educador físico, aos fatores ambientais e às características individuais do paciente/aluno.

■ *Contraindicações*

Ao prescrever o exercício resistido para indivíduos obesos deve-se considerar sua associação a comorbidades como

- Hipertensão arterial (HA), quando se deve evitar a utilização de cargas muito elevadas e da manobra de Valsalva, além de realizar o acompanhamento constante da PA do indivíduo (antes, durante e após a realização dos exercícios ou da sessão)
- Limitações musculoesqueléticas
- Limitações mecânicas ocasionadas pela obesidade
- Presença de placa ateromatosa.

► Treinamento combinado

A associação entre o exercício aeróbico e o exercício resistido está sendo amplamente discutida na literatura, pois diversos estudos vêm mostrando que sua realização conjunta pode potencializar o emagrecimento e diminuir a probabilidade do reganho de peso após emagrecimento. Essa associação pode ocorrer de duas formas:

- Realização de exercícios aeróbicos e resistidos em dias intercalados
- Realização de exercícios aeróbicos e resistidos na mesma sessão de treino, também conhecido como treinamento concorrente.

Evidências indicam que programas de exercícios com sessões aeróbicas de intensidade leve ou moderada associadas a sessões de exercícios resistidos promovem melhor resposta metabólica do que quando as sessões aeróbicas ou exercícios resistidos são realizados de forma isolada. Porém, visando ao emagrecimento e à manutenção da saúde, não há evidência científica sobre qual tipo de exercício deve ser prescrito primeiramente.

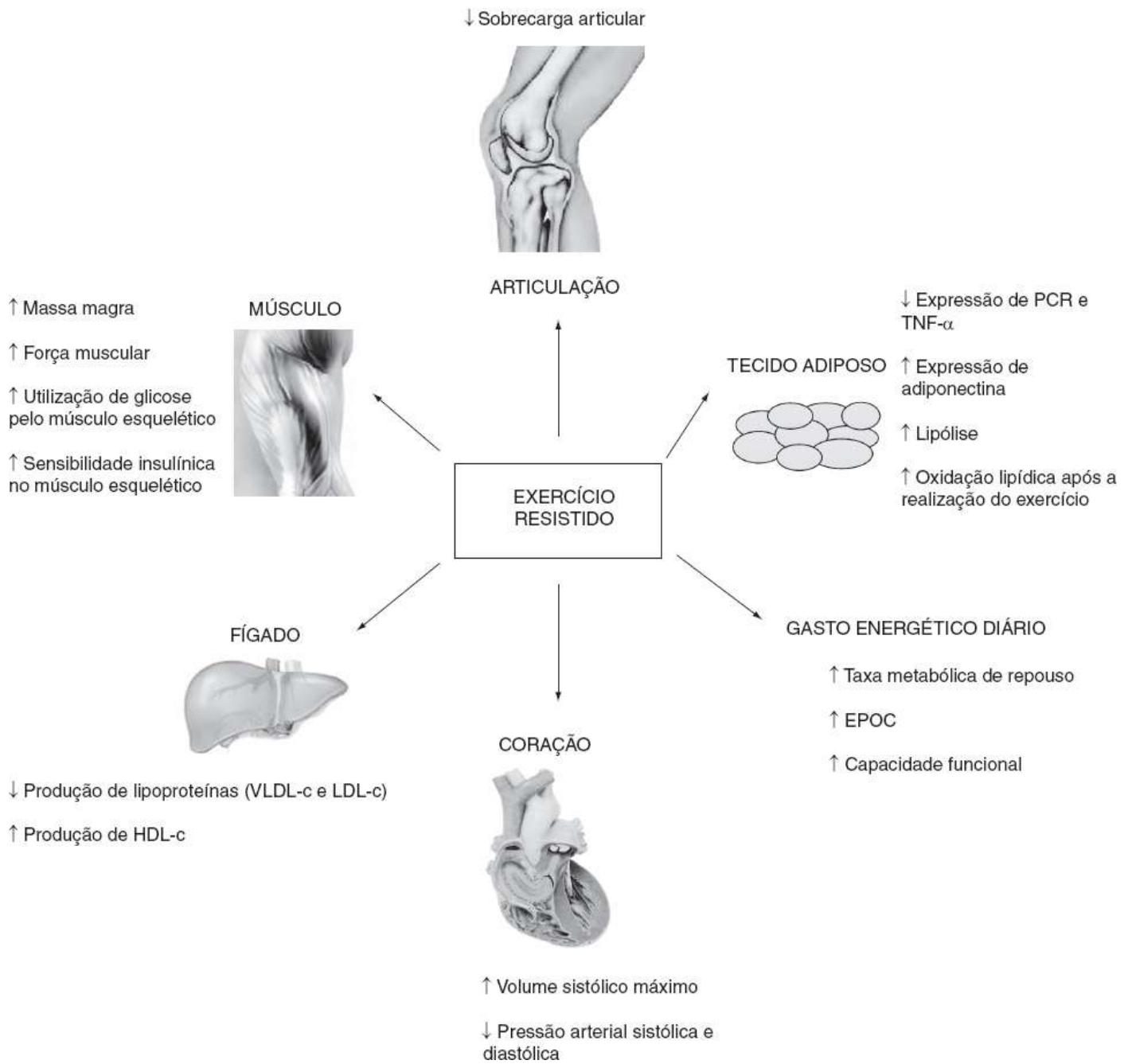


Figura 60.2 Efeitos sistêmicos da prescrição de exercícios resistidos para indivíduos obesos. VLDL-c: lipoproteína de baixíssima densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; PCR: proteína C reativa; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; EPOC: consumo excessivo de oxigênio após exercício.

Tabela 60.2 Possíveis mecanismos que explicam a melhora da sensibilidade insulínica em obesos submetidos a treinamento resistido.

Manutenção e/ou aumento da massa muscular

Aumento da taxa metabólica de repouso

Aumento do gasto energético diário

Aumento da oxidação de gordura após o exercício

Diminuição da sobrecarga articular e melhora da capacidade funcional, possibilitando aumento da prática de atividade física da vida diária, que contribui para o aumento do gasto energético diário

Os benefícios, incluindo o fato de ser mais dinâmico e motivador, os principais mecanismos e as contraindicações desse tipo de prescrição somam todos os já citados anteriormente para a prescrição de exercícios aeróbicos e resistidos isoladamente. Evidências apontam que essa combinação pode ser mais eficaz em prevenir o reganho de peso após emagrecimento, pois pode promover diminuição da massa gorda, aumento da massa magra e manutenção e/ou aumento da taxa metabólica de repouso. Porém, deve-se estudar mais a associação de exercícios aeróbicos e resistidos para prevenção do ganho de peso, emagrecimento e prevenção do reganho de peso por meio do *follow-up* para que haja um consenso literário.

Considerações gerais

A prescrição de exercícios como estratégia de emagrecimento para indivíduos obesos deve, acima de tudo, obedecer aos princípios do treinamento, incluindo

- Princípio da individualidade biológica
- Princípio da adaptação
- Princípio da sobrecarga
- Princípio da interdependência entre volume e intensidade.

É de extrema importância tentar conciliar todos esses princípios aos objetivos e gostos do aluno, pois se sabe que, ao se trabalhar com essa população especificamente, deve haver estratégias para diminuir o número de evasões ao tratamento, que é o ponto mais crítico da intervenção multi, inter ou transdisciplinar.

Embora não exista um padrão de prescrição de exercícios para indivíduos obesos, pois a resposta ao treinamento é o resultado da interação de genótipo e fenótipo e varia de pessoa para pessoa, a prescrição deve incluir exercícios aeróbicos, como caminhadas, corridas, ciclismo e natação, com duração de 30 a 60 min por sessão, e

intensidade de moderada a vigorosa, definida por valores entre 60 e 85% da frequência cardíaca máxima estimada em teste ergométrico ou frequência cardíaca situada entre o limiar ventilatório 1 (Límiar 1) e o ponto de compensação ventilatória (Límiar 2), caso seja realizada uma ergoespirometria.

Os exercícios resistidos podem ser realizados em dias alternados ou na mesma sessão do treinamento aeróbico, com duas a quatro séries de repetições inversamente proporcionais à carga, podendo começar com 12 a 15 repetições (intensidade baixa), progredindo para oito a 12 repetições (intensidade moderada) e chegar até seis a oito repetições (intensidade alta) com sobrecarga variando de 50 a 80% da força de contração voluntária máxima. A frequência da prática de exercícios físicos pode variar entre três e seis vezes por semana, visando à incorporação de exercícios e/ou atividades físicas todos os dias da semana e a uma verdadeira mudança nos hábitos, a fim de garantir o sucesso da intervenção ao longo da vida.

Preconiza-se uma redução de peso entre 0,5 e 1,5 kg de massa corporal por semana, pois estudos mostram que o emagrecimento acelerado pode aumentar o influxo patológico de ácidos graxos livres (AGL) provindos da lipólise da gordura visceral para o fígado, pela circulação portal, o que pode desencadear ou agravar o quadro de esteatose hepática não alcoólica, além de favorecer o aumento da produção hepática de VLDL-c e das concentrações plasmáticas de LDL-c. Esse ciclo vicioso deve ser evitado, já que se caracteriza como um forte fator aterogênico.

Ressalta-se mais uma vez que o exercício físico é parte de uma terapia que deve envolver programa de reeducação alimentar, estratégias que conduzam a equilíbrio psicológico e emocional e acompanhamento médico regular para que a obesidade isolada ou associada a suas comorbidades seja controlada durante e após o período de tratamento.

Considerações especiais para a prescrição do exercício na obesidade associada às comorbidades

Quando o indivíduo obeso é submetido a um tratamento multi, inter ou transdisciplinar, grande parte das comorbidades associadas à obesidade são atenuadas concomitantemente à melhora da fisiopatologia e dos sintomas da doença. Nesse sentido, evidências indicam que o exercício físico regular promove melhorias sobre a

RI, a HA, as dislipidemias e a disfunção endotelial. Porém, ao prescrever os exercícios para indivíduos obesos portadores dessas comorbidades, algumas precauções devem ser tomadas, e as principais serão abordadas a seguir.

► Obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2

Grande parte dos obesos, principalmente na infância e na adolescência, apresenta alta incidência de RI, o principal precursor da intolerância à glicose, e cerca de 40% das pessoas intolerantes à glicose desenvolvem o DM2 em um intervalo entre 5 e 10 anos.

A presença de elevados níveis de AGL contribui com a RI por inibir a captação de glicose, a síntese de glicogênio, a glicólise e por aumentar a produção hepática de glicose, por meio do aumento da expressão de enzimas gliconeogênicas, incluindo a glicose-6-fosfatase.

Essas alterações podem explicar a RI no fígado, no músculo e no tecido adiposo. Além disso, podem acelerar o processo de apoptose das células β pancreáticas, por ativar o programa de morte, reduzindo o conteúdo total dessas células, o que pode culminar no desenvolvimento do DM2.

A atividade e o exercício físico, independentemente da redução do peso e de mudanças na composição corporal, podem aumentar a SI por mecanismos que envolvem aumento da expressão de elementos intracelulares da via de sinalização da insulina, aumento do fluxo sanguíneo, que pode acarretar maior disponibilidade de insulina para os tecidos periféricos, e aumento da liberação local de bradicinina, que também estimula a captação de glicose, contribuindo para a melhora metabólica observada durante o treinamento físico. Há evidências de que a RI no fígado também pode ser reduzida, o que se caracteriza pela redução da produção hepática de glicose, e pode ocorrer aumento da captação de glicose pelos adipócitos após o exercício. Portanto, acredita-se que o exercício físico possa melhorar a SI por meio de efeitos no músculo, no fígado e no tecido adiposo. As melhores respostas em relação à SI foram encontradas com a prática de exercícios aeróbicos de longa duração e exercícios resistidos de maior volume e menor intensidade.

■ Precauções

Pacientes obesos e diabéticos têm maior probabilidade de desenvolver complicações crônicas do aparelho locomotor, como a osteoartrite, e sintomas de doença cardíaca isquêmica, por isso a prescrição do exercício deve ser extremamente individualizada.

Em pacientes diabéticos torna-se extremamente necessário o monitoramento glicêmico durante o treinamento, principalmente se o paciente fizer uso de medicamento ou de insulina, para que não ocorra um quadro de hipoglicemia.

Sempre que houver uma alteração no programa de exercícios, o monitoramento da glicemia deve ser feito antes, durante e depois da sessão de treino, para que se verifique a resposta individual do sujeito ao novo estímulo.

No caso de neuropatia diabética, é necessária a utilização de um tênis especial para a prática de exercícios e movimentos repetitivos, a fim de evitar o surgimento de ulcerações nos pés, sendo mais aconselhados exercícios sem impacto ou na água. No caso de retinopatia, exercícios resistidos de alta intensidade e a manobra de Valsalva devem ser evitados.

Pacientes diabéticos com neuropatia autonômica podem apresentar isquemia grave mesmo sem sintomas isquêmicos; por isso, torna-se imprescindível a realização de exames cardiológicos antes do início do programa de treinamento.

► Obesidade e hipertensão arterial

Os mecanismos que associam a obesidade à presença de HA são muito complexos e envolvem fatores genéticos, RI, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da retenção de sódio, concentrações alteradas de leptina e adiponectina, mudanças hemodinâmicas e aumento na ativação do SNS. Além disso, a gordura visceral apresenta maior relação com a incidência de HA do que somente o IMC ou o percentual de gordura corporal total.

Dentre esses mecanismos podemos elencar as principais hipóteses. Uma delas consiste na ação sinérgica de leptina, insulina e ácidos graxos (AG), fatores que estão aumentados na maioria dos obesos e podem contribuir para o aumento da atividade simpática e vasoconstricção, sendo a segunda potencializada na presença de RI e disfunção endotelial. Outra hipótese muito difundida é a exacerbada patológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona, já que o tecido adiposo secreta

angiotensinogênio, renina, enzima conversora de angiotensina (ECA) e receptores AT-1 e AT-2 de angiotensina II, que geram aumento da produção de aldosterona, elevando a reabsorção renal de sódio, além de favorecer a vasoconstrição, o estresse oxidativo e a inflamação.

Outra hipótese que associa a obesidade à HA é a ativação do SNS, por meio de mecanismos que incluem disfunção barorreflexa, disfunção no eixo hipotálamo-hipófise, RI/hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia e elevação da concentração circulante de angiotensina II.

O acúmulo de gordura na região visceral está mais relacionado com o aumento da ativação do SNS e exerce aumento da pressão intra-abdominal, alterando a dinâmica renal, o que pode ser mais uma hipótese a associar HA e obesidade central, além de um achado importante para compreender o aumento do RCV em indivíduos com obesidade visceral. O aumento do influxo de AG para o fígado, por meio da circulação portal, é capaz de estimular um reflexo mediado neuralmente que resulta em aumento do tônus simpático vascular e aumento da PA.

■ Precauções

De acordo com o ACSM indivíduos com PA acima de 180/105 devem iniciar o uso de medicamentos antes do começo da terapia coadjuvante do exercício físico, além de realizar exercícios com cargas leves e baixa razão de contração e evitar a manobra de Valsalva.

► Obesidade e alterações cardiovasculares

As adipocinas pró-inflamatórias, associadas ou não a determinadas comorbidades como as dislipidemias, RI e HA, podem gerar um aumento patológico dos *shear stress*, o atrito que o sangue exerce sobre a parede do endotélio vascular, gerando um quadro de disfunção endotelial que pode culminar em diversas DCV, como a aterosclerose.

Além disso, também é possível que aumente a chance de homens obesos desenvolverem disfunção erétil, quadro que pode ser revertido com a prática regular de exercícios físicos, associados ou não à perda de peso. O principal mecanismo que explica a reversão desse quadro é justamente a melhora da disfunção endotelial.

A hiperleptinemia é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC), e propôs-se que a resistência leptínica hipotalâmica é seletiva, ou seja, enquanto seus efeitos sobre o controle do apetite e sobre a redução de peso são inibidos, seus efeitos excitatórios sobre o SNS são mantidos.

A obesidade a longo prazo também está associada a dilatação do ventrículo esquerdo e prejuízo na função sistólica do coração, mas o exercício físico pode melhorar a função diastólica do ventrículo esquerdo, aumentar a vasodilatação dependente do endotélio e reduzir a concentração de PCR, promovendo efeitos anti-inflamatórios e diminuindo o risco de desenvolver DCV.

Entre os possíveis mecanismos que associam a prescrição de exercícios a efeitos benéficos em obesos cardiopatas incluem-se:

- Aumento da fibrinólise
- Redução da agregação plaquetária e formação de trombose
- Melhora na regulação da PA, no perfil lipídico, na função endotelial e nos fatores psicológicos e sociais.

■ *Precauções*

A prescrição de exercício para obesos cardiopatas deve ser realizada somente mediante liberação e acompanhamento médico rigoroso, respeitando todas as limitações peculiares a cada tipo de alteração cardiovascular. Os pacientes devem ser instruídos a informar qualquer desconforto ou dor durante a sessão de exercício para que ela seja interrompida. Antes do início do programa de exercícios, deve-se realizar o teste de esforço.

Pacientes obesos portadores de DAC devem abster-se dos curtos intervalos de exercício intenso (entre 90 e 95% da FCM, entre 85 e 90% do Vo_2 máx ou Escala de Borg entre 15 e 16), geralmente empregados em treinamentos aeróbicos intervalados, sendo mais indicada a realização de exercícios de curta duração mais vezes por semana.

Avaliações, metas e precauções para a prescrição do

exercício físico em caso de obesidade e comorbidades

A obesidade, independentemente de sua etiologia multifatorial, na maioria dos casos está associada ao sedentarismo, e essa combinação é a principal justificativa para a incorporação da prática da atividade e do exercício físico no tratamento dessa patologia.

Uma prescrição adequada para essa população deve incluir uma anamnese clínica e a realização de exames que liberem o indivíduo obeso para a prática de exercícios físicos, de acordo com suas necessidades individuais. Consultas periódicas são necessárias para o acompanhamento da evolução da terapia multidisciplinar e para a readequação das intensidades de treino, assim como para orientações alimentares e uso de medicamentos, quando necessários.

O exercício físico deve ser prescrito individualmente, adaptado de acordo com o grau de obesidade, a idade e a presença de comorbidades e fatores de risco associados. Seus benefícios vão além do aumento da quantidade de energia utilizada para a redução de gordura corporal, já que também é capaz de proteger contra a perda de massa magra durante o processo de emagrecimento, melhorar a aptidão cardiorrespiratória, reduzir o estado inflamatório e os riscos cardiometabólicos associados à obesidade, além de promover sensação de bem-estar e melhora da autoestima. Também é importante mencionar que os efeitos do exercício físico podem ser potencializados quando ele é associado à reeducação alimentar e a estratégias de controle da ansiedade e demais fatores psicológicos que possam induzir o indivíduo a um descontrole alimentar. O contrário também pode acontecer, já que a diminuição da massa corporal total só será possível mediante um balanço energético negativo, em que o gasto calórico diário total deve ser maior do que a ingestão calórica diária.

A realização de caminhada na esteira, o uso da bicicleta ergométrica e a natação são recomendados, bem como a prática de outras atividades de lazer, como dança, caminhada ao ar livre e aumento das atividades físicas do cotidiano, já que um dos fatores mais importantes atribuídos ao exercício físico é a capacidade de tirar o indivíduo obeso da inércia, proporcionando um novo estilo de vida, com atividade física mais intensa na vida diária e exercícios regulares supervisionados.

É imprescindível que o educador físico esclareça para o indivíduo obeso qual é o papel do treinamento físico dentro de um programa de emagrecimento e o quanto é

importante a incorporação de um novo estilo de vida mais saudável, mais ativo, que ultrapasse os limites da academia ou do parque onde ele irá treinar e faça parte de sua vida para sempre.

A Figura 60.3 demonstra de forma esquemática o procedimento que deve ser tomado para a prescrição do exercício para essa população.

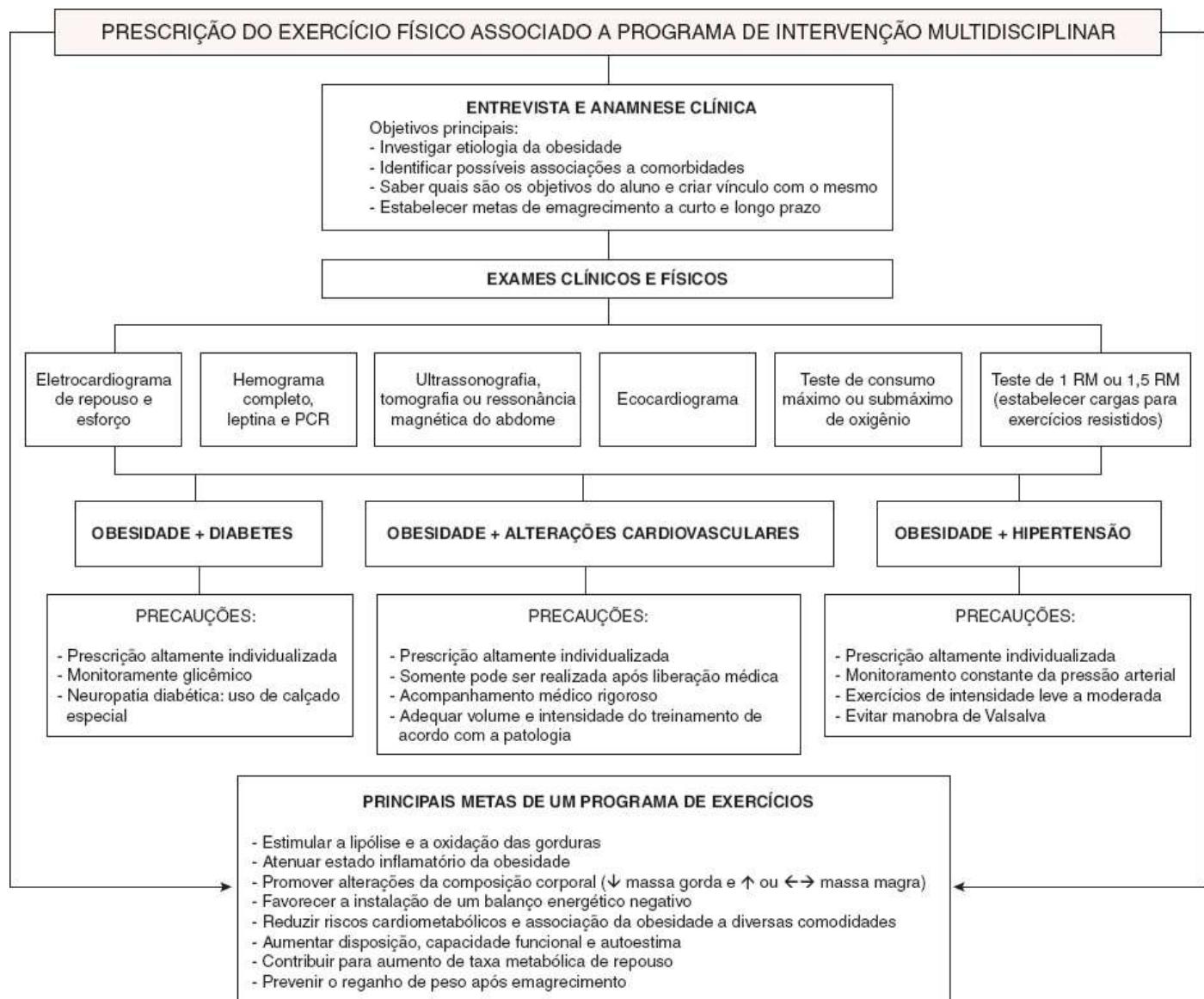


Figura 60.3 Organograma de prescrição de exercícios físicos para indivíduos obesos. PCR: proteína C reativa; RM: carga de repetição máxima.

Considerações finais e futuras direções

Conforme observamos ao longo deste capítulo, a prescrição sempre deve ser altamente

individualizada, considerando o elenco de fatores de risco e comorbidades associadas à obesidade, mesmo em pacientes mais jovens. Intensidades moderadas e vigorosas de exercício também se mostraram mais benéficas do que intensidades baixas para diminuir níveis plasmáticos de insulina em jejum, o que pode ser mais uma estratégia para reduzir a RI e, consequentemente, o risco de desenvolvimento de DAC.

O grande fascínio que envolve o estudo da prescrição do exercício para populações especiais está embasado nas infinitas possibilidades da prescrição e das respostas aos diferentes tipos de exercício, que podem provir da interação de gene e ambiente. Assim como o exercício físico pode induzir alterações genéticas, o genótipo do indivíduo pode determinar a resposta que ele apresentará perante diferentes protocolos de exercício.

Cabe ao educador físico estar sempre atento às respostas que diferentes indivíduos podem apresentar a um mesmo protocolo de exercício, a fim de realizar um ajuste fino da prescrição, de modo a torná-la específica e eficaz para tratar os diversos tipos de patologias.

Bibliografia recomendada

American College of Sports Medicine (ACSM). Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 33(12):459-71.

American College of Sports Medicine (ACSM). Position Stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33:2145-56.

Caranti DA, Mello MT, Prado WL, Tock L, Siqueira KO, De Piano *et al.* Short and long-term beneficial effects of a multidisciplinary therapy for the control of metabolic syndrome in obese adolescents. *Metab Clin Exp.* 2007; 56:1293-300.

De Piano A, Tock L, Carnier J, Oyama LM, do Nascimento CMO, Martinz A *et al.* Negative correlation between neuropeptide Y/agouti-related protein concentration and adiponectinemia in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents submitted to a long-term interdisciplinary therapy. *Metab Clin Exp.* 2009.

Foschini D, Araújo RC, Bacurau RFP, De Piano A, Almeida SS, Carnier *et al.* Treatment of obese adolescents: The influence of periodization models and ACE genotype. *Obesity.* 2009; 13:1-7.

Foschini D, Bacurau RFP, Prestes J, Foschini BTR. Prescrição do treinamento de forç

para obesos. In: Dâmaso A. Obesidade. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2009. p. 201-13.

Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? Diab Care. 2008; 31(Suppl 2):269-77.

Hills AP, Byrne NM. State of the science: a focus in physical activity. Asia Pac J Clin Nutr. 2006; 15(Suppl):40-8.

Izquierdo M, Ibañez J, Calbet JAL, Navarro-Amezqueta I, González-Izal M, Idoate E *et al.* Cytokine and hormone responses to resistance training. Eur J Appl Physiol. 2009 1:1-13.

Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. Endocrinol Metab Clin N Am. 2008; 37:647-62.

Lara-Castro C, Garvey WT. Intracellular lipid accumulation in liver and muscle and the insulin resistance syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am. 2008; 37:841-56.

Li CL, Liu FH, Lin JD. Protective effect of physical activity independent of obesity or metabolic risk factors. Int J Sport Nutr Exer Metab. 2006; 16:255-69.

O’Gorman DJ, Krook A. Exercise and the treatment of diabetes and obesity. Endocrinol Metab Clin N Am. 2008; 37:887-903.

Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Changes in inflammatory biomarker following one-year of moderate resistance training in overweight women. Int J Obes. 2007; 31(6): 996-1003.

Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. Scand J Med Sci Sports. 2006; 16(Suppl 1):3-63.

Sanches PL, Naccarato GAF, Xavier AF, Dâmaso A. Obesidade e doença arterial coronariana. In: Dâmaso A. Obesidade. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2009. p. 100-10.

Savoye M, Shaw M, Dziura J, Tamborlane WV, Rose P, Guandalini C *et al.* Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children. JAMA. 2007; 297 (24):2697-704.

Simão R, Fleck SJ, Polito M, Monteiro W, Farinatti P. Effects of resistance training intensity, volume and session format on the postexercise hypotensive response. J Strength Cond Res. 2005; 19(4):853-8.

Tjonna AE, Stolen TO, Bye A, Volden M, Slordhal SA, Odegard *et al.* Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factor more than a multitreatment approach in overweight adolescents. Clin Sci. 2009; 116:317-26.

Tsiros MD, Sinn N, Coates AM, Howe PRC, Buckley JD. Treatment of adolescent overweight and obesity. Eur J Pediatr. 2008; 167:9-16.

Adoçantes I Verdades e Mitos

Carlos Alberto Werutsky

Introdução

Os substitutos do açúcar ou adoçantes, como são comumente chamados, tornaram-se extremamente populares pelo seu consumo em todo o mundo. As opções dietéticas que contêm esses adoçantes podem ajudar no controle de doenças, especialmente da obesidade e do diabetes. A revisão dos estudos sobre a segurança alimentar dos adoçantes pode estabelecer o que é verdade (propriedade de estar conforme com os fatos ou a realidade; exatidão, autenticidade, veracidade) ou mito (afirmação fantasiosa, inverídica, que é disseminada com fins de dominação, difamatórios, propagandísticos).

O primeiro grupo de adoçantes consiste em substâncias com intenso sabor doce (edulcorantes ou não nutritivos), que são usados em pequenas quantidades para substituir maiores quantidades de açúcar.

O segundo grupo de adoçantes (polióis) tem ingredientes que podem substituir o açúcar em dulçor e conferir corpo ao alimento (Tabela 61.1).

Aprovação e uso

Os limites de segurança de cada adoçante são definidos no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), do Ministério da Saúde; nos EUA, pela FDA (Food and Drug Administration); e no Mercado Comum Europeu, pela EFS (European Food Safety Authority). Normalmente segue-se a especificação dos limites de segurança de cada adoçante estabelecidos pelo JECFA (Joint Expert Committee on Food Additives) da WHO (World Health Organization) e da FAO (Food and Agriculture Organization). Esses limites são definidos em termos de ingestão diária

aceitável ou admissível – IDA (*ADI – Acceptable Daily Intake*) – medida em mg/kg de peso corporal. O NOEL(*no-effect level*), determinado em estudos em modelo animal, corresponde à quantidade de determinado aditivo que pode ser ingerida todos os dias pelo animal sem causar nenhum dano detectável. Essa quantidade experimental (dose) é então dividida por um fator de segurança, em geral 100, cuja operação resultante será definida como IDA para humanos. Esse fator de segurança leva em conta as características individuais dos seres humanos quanto a idade, sexo, peso e estado de saúde, dentre outros. A IDA é um valor tão seguro que, se o indivíduo exceder, ocasionalmente, não existirá risco de intoxicação ou efeito adverso, porque ela se refere a um consumo diário, durante toda a vida, e não somente um ou outro dia. Os valores da IDA estabelecidos pelo JECFA e os limites máximos de uso como aditivos para alimentos pela Anvisa (RDC nº 18, de 24 de março de 2008) são mostrados na Tabela 61.2.

Tabela 61.1 Adoçantes aprovados no Brasil.

Adoçantes não nutritivos	kcal/g	Adoçantes de corpo nutritivos	kcal/g
Acessulfame-K	0	Sorbitol	2,6
Aspartame	4*	Xarope de sorbitol**	
Taumatinha	4*	Manitol	1,6
Neotame	0	Xilitol	2,4
Ciclamato	0	Eritritol	0,2
Sacarina	0	Isomaltitol	2,0
Esteviosídeo	0	Lactitol	2,0
Sucralose	0	Maltitol Xarope de maltitol**	2,1

*Contribuição calórica desprezível pela pequena quantidade usada em alimentos e bebidas.

**Os xaropes são misturas de oligossacarídeos hidrogenados com predomínio de sorbitol ou maltitol.

Adoçantes intensos (edulcorantes)

► Sacarina

Como o mais antigo dos edulcorantes, a sacarina, descoberta em 1878, quimicamente é representada por 2,3-di-hidro, 3-oxobenzeno-sulfanazol, produto sintético que pode ser obtido a partir do tolueno ou do anidrido ftálico, e seu dulçor pode variar entre 200 e 700 vezes em relação ao açúcar. Não é metabolizada pelo organismo humano, sendo rapidamente excretada pelos rins. A sacarina foi o mais popular substituto do açúcar em dietas de pessoas com diabetes, além do uso extensivo durante as duas Guerras Mundiais, diante da escassez do açúcar. Em 1972, vários estudos ligaram a exposição de altas doses de sacarina ao desenvolvimento de câncer de bexiga em ratos. Seguiu-se uma discussão sobre a segurança do uso da sacarina em humanos que culminou em sua remoção da lista de substâncias provavelmente cancerígenas pela FDA. Em 1999, o relatório da International Agency for Research on Cancer (IARC) dizia "...é evidente que a habilidade da sacarina em causar tumores de bexiga em ratos é causada pela combinação de fatores críticos que parecem ser únicos para os ratos e consiste em um mecanismo proliferativo urotelial de efeito cancerígeno." Esse mecanismo não é relevante nos humanos porque há importantes diferenças entre as espécies na composição da urina (Kroger *et al.*, 2006). Em 2000, o National Toxicology Program determinou que a sacarina não deveria compor a lista de agentes potencialmente causadores de câncer e, em 2001, a legislação federal americana removeu a necessidade de advertência nos rótulos de alimentos e bebidas contendo sacarina. Além dos EUA, a sacarina é aprovada em mais de 100 países da Comunidade Econômica Europeia. Seu sabor residual desagradável (amargo metálico ou adstringente) é mascarado pelo uso do adoçante ciclamato na proporção 1:10, em países onde é permitido seu uso.

Tabela 61.2 Sumário das avaliações realizadas pelo JECFA 2007 e a atribuição de aditivos edulcorantes para alimentos e seus respectivos limites máximos de uso da Anvisa 2008.

Aditivos	JECFA 2007 (IDA em mg/kg de peso corporal)	Anvisa 2008, limite máximo em alimentos e bebidas (g/100 g ou g/100 mL)
Aspartame	0 a 40	0,075
Neotame	0 a 2	0,0033-0,0065
Acessulfame-K	0 a 15	0,0035

Eritritol	Não especificado	<i>Quantum satis</i>
Isomalt (isomaltitol)	Não especificado	<i>Quantum satis</i>
Lactitol	Não especificado	<i>Quantum satis</i>
Ácido ciclâmico e seus sais de cálcio, potássio e sódio	0 a 11	0,03 a 0,04
Sacarina e seus sais de cálcio, potássio e sódio	0 a 5	0,01 a 0,015
Sorbitol	Não especificado	<i>Quantum satis</i>
Glicosídios de esteviol	0 a 2	0,045 a 0,06
Sucralose	0 a 15	0,02 a 0,04
Taumatinha	Não especificado	<i>Quantum satis</i>
Xilitol	Não especificado	<i>Quantum satis</i>
Manitol	Não especificado	<i>Quantum satis</i>

Obs.: IDA não especificada é aplicada a substâncias do alimento de muito baixa toxicidade e que, com base nos dados de avaliação (químico, bioquímico, toxicológico e outros), a ingestão total dessa substância na dieta não representa risco para a saúde, e por isso é estabelecida uma ingestão aceitável expressa de modo não necessariamente numérico. *Quantum satis*: quanto baste, o suficiente.

► Ciclamato

Descoberto em 1937, o ciclamato ou ácido ciclo-hexilsufâmico é o mais fraco dos edulcorantes, 30 a 50 vezes mais doce que a sacarose. A partir de 1970, seu uso foi banido nos EUA pela FDA depois de estudos sobre seu efeito no desenvolvimento de câncer de bexiga em ratos. Estudos foram reproduzidos em ratos, cães, *hamsters* e macacos, não mostrando associação entre ciclamato e câncer.

A partir de um corpo completo de evidências, os cientistas concluíram que o ciclamato não era cancerígeno (Ahmed e Thomas, 1992). Estudos desenvolvidos paralelamente pela National Academy of Sciences concluíram que o ciclamato pode não ser cancerígeno em si, mas seus metabólitos ou a combinação com outras substâncias, potencialmente carcinogênicas, poderiam promover o crescimento de tumores. A maioria das pessoas não metaboliza o ciclamato, mas uma parte da população converte até 60% do ciclamato em ciclo-hexilamina, metabólito com grande

potencial de toxicidade. Estudos mais recentes e de longa duração com indivíduos que metabolizam o ciclamato (Renwick *et al.*, 2004) deram suporte à falta de associação entre ciclamato e ciclo-hexamina e infertilidade masculina em humanos.

O ciclamato está aprovado para vários usos, aceito pelo European Union's Scientific Committee on Food (SCF) e pelo JECFA em mais de 50 países. A FAO/WHO não permite a utilização de ciclamatos (de sódio, de cálcio, de potássio e ácido ciclâmico) isoladamente, nem como aditivo de alimentos ou em formulações líquidas ou sólidas em adoçantes.

► Aspartame

Descoberto em 1965, aprovado pela FDA em 1981, o aspartame é considerado um edulcorante não nutritivo pela quantidade muito pequena usada para adoçar alimentos e bebidas (aporte calórico desprezível), pelo dulçor 200 vezes maior que o açúcar, embora 1 g de aspartame gere 4 kcal.

A molécula do aspartame consiste em 2 aminoácidos – fenilalanina e ácido aspártico esterificado com o metanol (Figura 61.1).

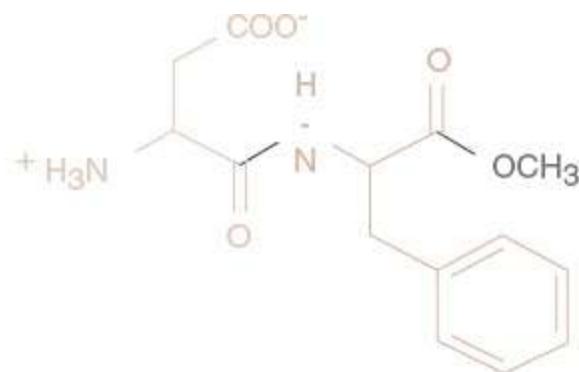
O aspartame é metabolizado no lúmen intestinal em metanol (10%), que é excretado, ácido aspártico (40%) e fenilalanina (50%), que são utilizados pelo organismo. O Regulamento Técnico específico da Anvisa (RDC nº 18, de 24 de março de 2008) diz: “Todos os alimentos e as bebidas contendo aspartame deverão obedecer aos requisitos de rotulagem referentes à existência do aminoácido fenilalanina, como informação necessária ao grupo populacional de fenilcetonúricos.” A fenilcetonúria é uma doença autossômica recessiva que afeta aproximadamente 1 em cada 10.000 indivíduos da população caucasiana e é caracterizada pelo defeito ou ausência da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), que converte a fenilalanina em tirosina, que está envolvida na síntese da melanina. O tratamento da criança fenilcetonúrica consiste em uma dieta pobre em fenilalanina (p. ex., 300 a 500 mg/dia).

A comparação das quantidades de uma bebida com aspartame é relacionada com outros alimentos contendo fenilalanina e apresentada na Figura 61.2.

O componente metanol do aspartame também tem ocorrência natural. Um litro de refrigerante *diet* contém 50 mg de metanol, comparado ao mesmo volume de suco de

laranja (64 mg de metanol), suco de maçã (83 mg de metanol), suco de pomelo (183 mg de metanol) e suco de tomate (301 mg de metanol).

Em 20 anos, mais de 200 estudos de toxicidade com aspartame e seus produtos de decomposição foram conduzidos de forma aguda, subaguda e crônica em ratos, hamsters e cães, tendo sido demonstrada, de modo consistente, ausência de efeito adverso com doses até 4.000 mg/kg de peso corporal/dia.



Éster metílico do dipeptídio aspartil-fenilalanina

Figura 61.1 Fórmula estrutural do aspartame.

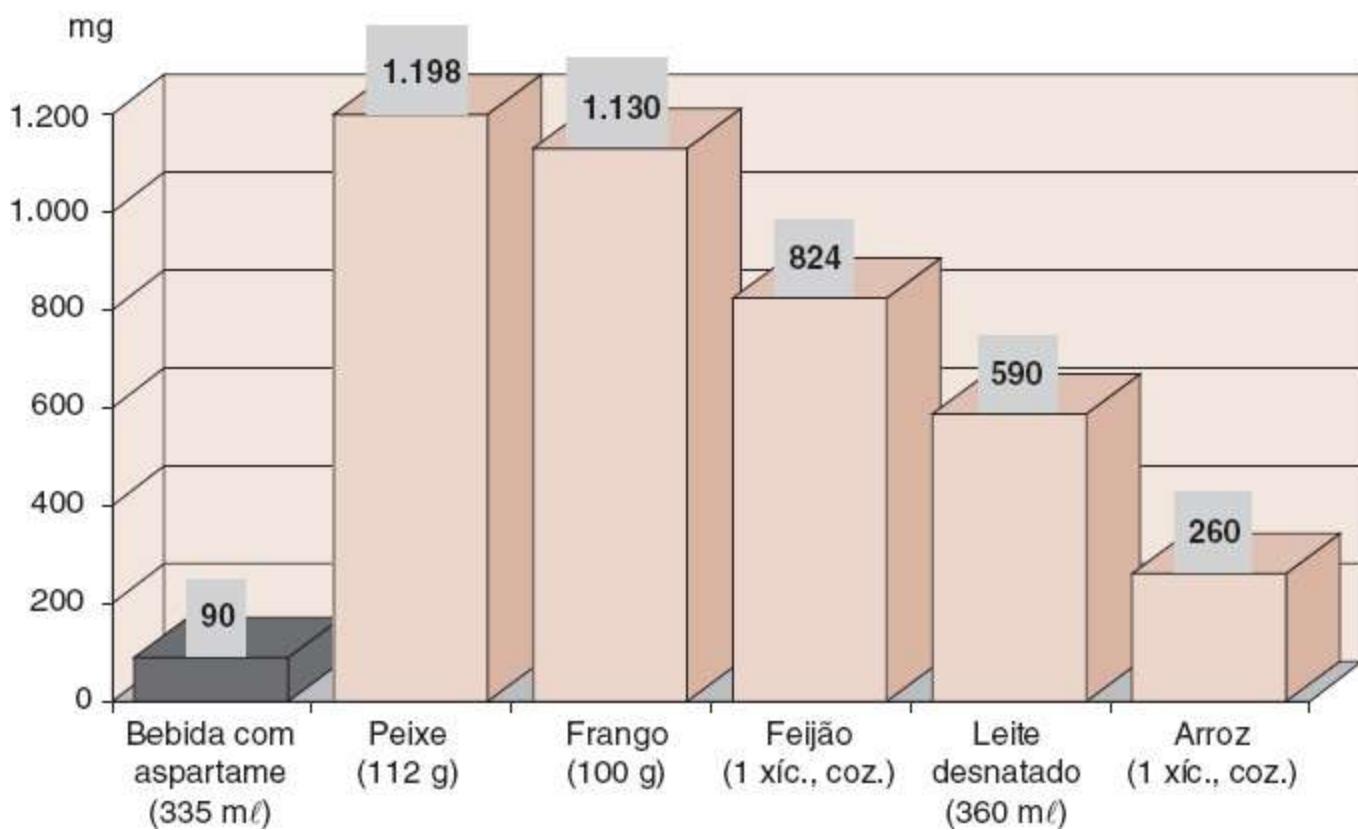


Figura 61.2 Conteúdo de fenilalanina de uma bebida com aspartame comparado ao conteúdo de fenilalanina de outros alimentos.

Os dados de extensa investigação sobre a possibilidade de efeito neurotóxico do aspartame não suportam a hipótese de que o aspartame, na dieta humana, possa afetar as funções do sistema nervoso, aprendizagem ou comportamento. Os estudos epidemiológicos sobre o aspartame incluem vários estudos casos-controle, um prospectivo bem conduzido com grande coorte, nos quais o consumo de aspartame foi medido. Nenhuma evidência suportou a associação entre aspartame e câncer em algum tecido, tornando-o seguro para consumo como edulcorante não nutritivo (Magnuson *et al.* 2007). Recentemente foram publicados os resultados de um estudo com 230 casos de câncer de estômago (547 controles), 326 casos de câncer de pâncreas (625 controles) e 454 casos de câncer de endométrio (908 controles), acrescentando mais evidências na ausência de efeito adverso do consumo de edulcorantes, especialmente o aspartame, sobre o risco de desenvolvimento de câncer na população italiana (Bosetti *et al.* 2009).

O aspartame está presente em mais de 90 países ao redor do mundo, compondo mais de 6.000 produtos, sendo instável se sujeito a prolongado aquecimento (em alimentos que necessitem cozimento). Desde 1996, a FDA aprovou o aspartame como adoçante para uso geral, de aplicação irrestrita.

► Acessulfame-K

Esse sal de potássio foi descoberto na Alemanha em 1967. O acessulfame-K é aproximadamente 200 vezes mais doce que a sacarose e estável durante aquecimento. Na indústria de alimentos, aceita temperaturas de processamento em forno (superiores a 200°C). Na indústria de bebidas, o acessulfame-K pode passar por processo de pasteurização sem perda do poder adoçante.

O acessulfame-K não é metabolizado no organismo humano, logo, é isento de calorias. A FDA aprovou o uso em alimentos secos (1988), para o uso de bebidas carbonatadas e não carbonatadas (1998) e para aplicação geral, de uso irrestrito, em 2003. O JECFA, depois de avaliar cerca de 100 estudos sobre a segurança do acessulfame-K, aprovou sua IDA de 9 mg/kg/dia para 15 mg/kg/dia. Nenhum problema

de saúde tem sido relatado na literatura científica associado ao consumo de acessulfame-K por mais de 15 anos, em 90 países. O European SCF concluiu que todos os estudos estão adequados sobre a avaliação do acessulfame-K e que seus resultados não indicam a associação do acessulfame-K e câncer.

► Sucralose

Descoberta em 1976, a sucralose é obtida da sacarose por um processo que substitui 3 grupos hidroxicílicos por 3 átomos de cloro, não sendo metabolizada pelo organismo humano. Por causa dessa estrutura molecular, foi veiculado na internet que a “sucralose é um composto clorado. Outras classes de moléculas cloradas incluem os pesticidas”. Aos olhos dos consumidores, tal “similaridade” é suficiente para provar que é prejudicial à saúde. Então, a mesma correlação se aplicaria ao extenso consumo de sal de cozinha em que o cloro constitui a metade do seu peso. A sucralose é o único edulcorante não calórico obtido a partir do próprio açúcar, sendo considerado seguro para todos os segmentos da população, incluindo pessoas com problemas crônicos de saúde como o diabetes. A FDA aprovou a sucralose a partir de 1999 para ser usada em todas as categorias de alimentos e bebidas, a partir dos estudos de segurança alimentar publicados no volume 38 do suplemento do jornal *Food and Chemical Toxicology* em 2000.

A sucralose foi aprovada pelo JECFA e por autoridades em aproximadamente 80 países. A European SCF aprovou o seu uso em 2000. Os valores de dulçor da sucralose, como os de outros edulcorantes, é altamente dependente do sistema pH, temperatura e concentração, variando de 400 a 800 vezes o dulçor da sacarose. Não apresenta residual amargo ou metálico (*after taste*), não é cariogênico, inerte durante o processo digestivo, sendo excretado rápida e totalmente nas fezes.

► Taumatinha

É uma proteína que ocorre naturalmente em frutos de plantas do oeste africano (*Thaumatococcus daniellii*), não tóxica, usada como edulcorante e flavorizante em muitos alimentos. Pela dificuldade na limitação para obter a taumatinha de fontes naturais, numerosas tentativas têm sido feitas para produzir taumatinha em plantas

transgênicas (*Solanum tuberosum* por exemplo), e em diferentes microrganismos por técnicas da biologia molecular. A forma recombinante da proteína taumatina é obtida em larga escala pela *Escherichia coli* e pelo *Saccharomyces cerevisiae*, dentre outros, com o mesmo grau de pureza e duçor que a taumatina natural da planta. A taumatina (isoformas I e II) é formada por 207 aminoácidos, com dulçor 1.600 vezes maior que a sacarose (10.000 vezes o dulçor sobre a base molar). Essas milhares de vezes de dulçor da sacarose podem ser entendidas pela estrutura tridimensional da taumatina (Figura 61.3), designada como *sweet fingers*, que se liga aos receptores *TIR2-TIR3* (*taste receptors*) localizados nas papilas gustativas e no trato gastrintestinal.

► Neotame

Edulcorante formado de dois aminoácidos presentes no aspartame, a fenilalanina e o ácido aspártico, combinados com dois grupos orgânicos funcionais, um metil-éster e o outro neo-hexil. A estabilidade dessa estrutura molecular confere ao neotame a manutenção do dulçor em produtos forneados e lácteos (processo de pasteurização). Cerca de 20 a 30% do neotame ingerido são absorvidos no trato digestivo. Praticamente todo o neotame consumido é convertido em um metabólito diesterificado e metanol, ambos rapidamente excretados pelas fezes ou urina. A exposição ao metanol do neotame é toxicologicamente insignificante; por exemplo, uma bebida carbonatada adoçada com neotame contém 1,37 mg/ℓ de metanol quando comparada ao conteúdo de metanol dos sucos de frutas (em média de 140 mg/ℓ). A exposição à fenilalanina do neotame é muito baixa. A ingestão de neotame por crianças representa 0,3 a 0,4% do total da ingestão de fenilalanina recomendada pela dieta restrita em fenilalanina da ordem de 0,4 a 0,6 g/dia, não havendo, portanto, necessidade de advertência nos rótulos dos alimentos e bebidas contendo neotame. Na internet foi veiculado o seguinte questionamento: “O neotame é uma neurotoxina similar ao aspartame?” A própria FDA publicou: “a afirmação de que a avaliação da segurança do neotame está baseada no aspartame é infundada e completamente falsa.” A FDA aprovou o neotame em julho de 2002 para o uso irrestrito, e o JECFA publicou a avaliação favorável em 2004, estabelecendo a IDA do neotame em 2 mg/kg de peso corporal/dia. Esse edulcorante não calórico é 30 a 60 vezes mais doce que o aspartame, ou 7.000 a 13.000 vezes mais doce que a sacarose.

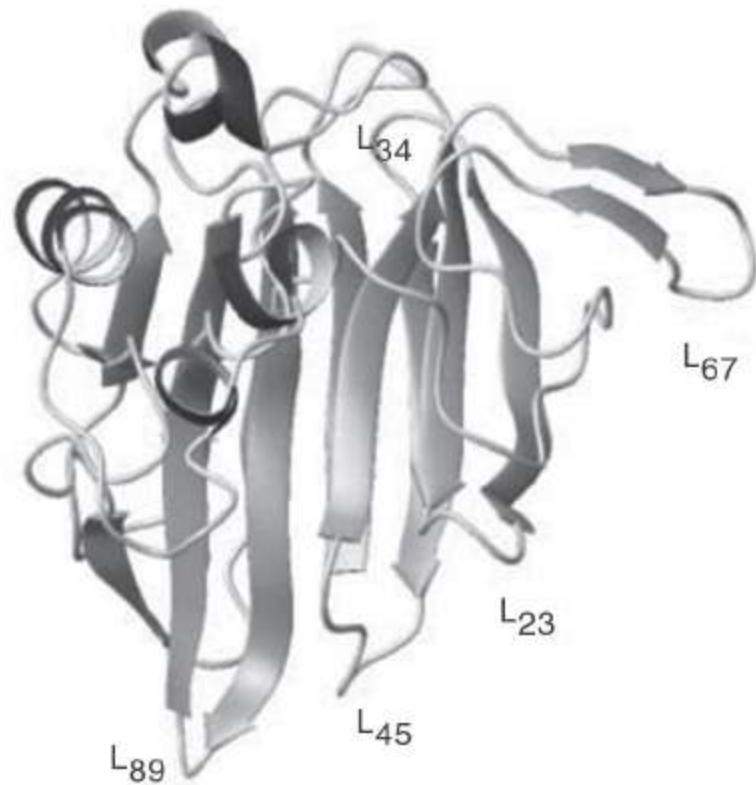


Figura 61.3 Estrutura tridimensional do peptídio taumatinina (*sweet fingers*). Cada “laço” (L) funciona como uma “sonda” dentro da cavidade do receptor. A taumatinina tem IDA não especificada pelo JECFA desde 1999, e foi o mais recente edulcorante aprovado pela Anvisa em 2008.

► Glicosídios de esteviol

As folhas da *Stevia rebaudiana bortoni*, um arbusto da família do *Chrysanthemum*, é originária da América do Sul (Paraguai), com abordagem científica em 1887 pelos pesquisadores Betoni e Rebaudi. Em 1908, Rasenack confirmou a existência de vários adoçantes na estevia e, em 1931, Briedel e Lavieille cristalizaram o esteviosídeo. A denominação adequada de glicosídios do esteviol inclui o rebaudiosídeo A e B, esteviosídeo, esteviolbiosídeo, dulcosídeo e rubusosídeo, que somam mais de 95% da substância desidratada. Dessa mistura, o esteviosídeo e o rebaudiosídeo A são os mais predominantes e de maior interesse comercial. Tanto o esteviosídeo como o rebaudiosídeo A são pouco absorvidos, mas eles podem ser hidrolisados pela flora intestinal, principalmente o esteviol, que é bem absorvido, oxidado e excretado pela urina. A folha da *Stevia rebaudiana bortoni* é 10 a 15 vezes mais doce que o açúcar,

enquanto o esteviosídeo/rebaudiosídeo tem 200 a 300 vezes o dulçor da sacarose e sem calorias. Muito usado no Japão, embora de ocorrência natural, o JECFA, em 2004 estabeleceu a IDA de 2 mg/kg de peso corporal/dia, provisoriamente, até que novos estudos dos efeitos do esteviosídeo/rebaudiosídeo em humanos, incluindo populações especiais com diabetes e hipertensão, demonstrassem ausência de risco. Em 2009, novos estudos foram apresentados no Comitê de Especialistas do JECFA. Esses estudos mostraram ausência de efeitos adversos quando o esteviosídeo/rebaudiosídeo foi usado na dose de 4 mg/kg de peso corporal/dia, expressado como esteviol, em 16 semanas, por indivíduos com diabetes tipo 2 e, em 4 semanas, por indivíduos com pressão média normal e com pressão abaixo da média normal. O Comitê concluiu que esses novos dados são suficientes para possibilitar um fator adicional de segurança, aumentando a IDA do esteviosídeo/rebaudiosídeo de 0 a 4 mg/kg de peso corporal/dia. De acordo com o Regulamento Técnico da Anvisa, esses glicosídios de esteviol devem atender às especificações de pureza estabelecidas pelo JECFA.

Adoçantes polióis | Agentes de “corpo”

Os alcoóis poli-hídricos, açúcares alcoóis ou polióis se diferenciam de outros sacarídios devido à redução das funções cetona ou aldeído (obtenção por hidrogenação catalítica do grupo redutor de um sacarídio específico como sacarose, xilose, lactose etc.). Essa classe especial de carboidratos apresenta-se como monossacarídios (sorbitol, manitol, xilitol e eritritol), dissacarídios (maltitol, lactitol e isomalte) e uma mistura de sacarídios e polissacarídios hidrogenados (xarope de glicose hidrogenado). Esses polióis podem ser usados em alimentos para substituir o “corpo” ou o volume da sacarose, atuando como emulsificantes, estabilizantes, umectantes, crioprotetores e redutores do ponto de congelamento. Esses ingredientes em geral substituem o açúcar na proporção de 1:1 em peso. O sorbitol e o xilitol têm ocorrência natural em certas frutas. Os polióis têm algumas vantagens sobre o açúcar como ingredientes alimentícios. Ao contrário do açúcar, eles não favorecem o desenvolvimento de cáries dentárias. Os polióis produzem baixo índice glicêmico (absorção passiva de 10 a 20 g/h), com vantagens do consumo por pessoas diabéticas, e são menos calóricos que o açúcar, em média 2 kcal/g, porque são incompletamente digeridos e mal absorvidos (25 a 50%). Embora a sensibilidade gastrintestinal varie entre os indivíduos, a flatulência e

a diarreia osmótica podem ocorrer com a ingestão de mais de 50 g/dia de sorbitol ou mais de 20 g/dia de manitol. O manitol, o xilitol e o sorbitol figuram na lista de ingredientes com alegações de propriedades funcionais aprovadas pela Anvisa em 1999. A alegação “não produz ácidos que danificam os dentes. O consumo do produto não substitui hábitos adequados de higiene bucal e de alimentação” foi aprovada somente para gomas de mascar sem açúcar.

O eritritol aparece naturalmente em peras, melões e uvas, e se distingue dos demais polióis pelo seu baixíssimo valor calórico (0,2 kcal/g). Nos Estados Unidos é preferido como agente de corpo em produtos com alegação de *light* ou *reduced calories*. O eritritol é completamente absorvido no trato gastrintestinal, sendo excretado de modo intacto na urina e sem efeitos laxativos.

No processo de produção industrial, a ação bacteriana controlada da sacarose produz isomaltulose que, cataliticamente, é hidrogenada para produzir uma mistura equimolar de esteroisômeros do manitol e do sorbitol, chamada isomalte (isomaltitol). Com a metade do valor calórico da sacarose, o isomalte é digerido apenas no estômago. No intestino delgado, a hidrólise do isomalte em glicose, sorbitol e manitol é 12 vezes mais lenta que a da sacarose, com pequena excreção urinária e fecal (produção de ácidos graxos voláteis). Pela baixíssima hidroscopicidade, tem aplicações na produção de balas ou confeitos, entre outros, porque não melam, evitando a necessidade de embalagens individuais.

O lactitol não é encontrado na natureza e sua obtenção é por hidrogenação catalítica de uma solução de lactose a 30 a 40%, com redução de parte da molécula em sorbitol. Seu metabolismo é semelhante ao de uma fibra solúvel, sendo quase 100% não absorvido e fermentado pela flora colônica, melhorando assim a retenção de água. Portanto, pode resultar em flatulência e diarreia se a dose ingerida exceder 74 g/dia (para evitar o efeito laxativo, a dose não deve ser excedida em 20 g/dia). Na indústria, é especialmente indicado na elaboração de geleias e caramelos pela alta viscosidade, muito próxima à da sacarose e com a metade das calorias.

O manitol, isômero do sorbitol, é encontrado na natureza, em vegetais como o aipo, cebola, beterraba, azeitonas, figos, cogumelos e algas marinhas. Na indústria, é obtido por hidrólise da sacarose, seguida de hidrogenação da frutose ou do amido, ou, ainda, da extração de algas marinhas. É excretado na urina na mesma proporção em que é

absorvido (cerca de 20%). O manitol apresenta a ação laxativa mais pronunciada do que os demais polióis. O Regulamento Técnico específico da Anvisa dispõe: “Todos os alimentos e as bebidas contendo polióis deverão obedecer aos requisitos de rotulagem referentes a efeitos laxativos.”

A principal aplicação do manitol, geralmente em mistura com o sorbitol, é em gomas de mascar sem açúcar, mas também é usado em bebidas dietéticas e pós para bebidas dietéticas no limite máximo de 2,0 g/100 mL.

Tabela 61.3 Interações de vários edulcorantes e adoçantes.

	Aspartame	Acessulfame-K	Frutose	Glicose	Ciclamato	Xilitol
Aspartame	1	36	7	9	20	7
Acessulfame-K	36	1	11	11	36	22
Frutose	7	11	1	-1	4	3
Glicose	9	11	-1	1	13	-1
Ciclamato	20	36	4	13	1	20
Xilitol	7	22	3	-1	20	1
Esteviosídeo	17	17	-11	-12	1	6
Sacarina	38	3				

Interações de vários edulcorantes e adoçantes

Os edulcorantes normalmente têm um efeito sinérgico com todos os demais edulcorantes e adoçantes. Por exemplo, uma mistura de acessulfame-K e de aspartame é 36% mais doce de que o aspartame ou o acessulfame-K isoladamente. Valores superiores a 7% indicam um incremento significativo em termos de dulçor. Valores entre -1 e 7% significam que não há uma variação relevante (Tabela 61.3).

A aplicação prática dessa sinergia está na comparação de dois refrigerantes dietéticos. Na produção industrial do refrigerante A, cada 100 ml contêm 34,96 mg de aspartame como único edulcorante. Para produzir o refrigerante B, são misturados

ciclamato, sacarina, acessulfame-K e aspartame em determinadas proporções. Nessa mistura, a participação do aspartame é de 15 mg/100 ml comparado ao refrigerante A devido à sinergia com os demais edulcorantes da fórmula. As vantagens dessas associações são a redução do custo industrial para a produção dos alimentos e bebidas com restrição de açúcar, e a segurança para os consumidores das menores doses desses aditivos edulcorantes.

Adoçantes e alterações do peso

Os estudos com edulcorantes em modelo animal, especialmente em ratos, revelam algumas características psicobiológicas desses animais em relação ao estímulo desses ingredientes alimentares. Os ratos consomem quantidades maiores de açúcares ou edulcorantes e gorduras em solução do que em pó. Esses animais têm preferências pré-digestivas (com participação olfatória) e/ou pós-ingestivas que podem determinar sua hiperfagia. Dependendo da raça, a sacarina, por exemplo, pode estimular a hiperfagia e o ganho de peso, contrariamente em outra raça que tenha fraca preferência pela sacarina, não alterando o peso. Esse viés importante em estudos experimentais do efeito de edulcorantes sobre alterações do peso nesses animais não possibilita extrapolar resultados para o modelo humano. Um estudo de 52 semanas testou a sacarina (825 ratos), a sucralose (480 ratos) e o neotame (630 ratos), não observando alterações significativas de peso nos animais. Entre a intensidade do estímulo (o dulçor do neotame é mais de 20 vezes o da sacarina) e o consumo crônico e excessivo do alimento doce, este último parece ter uma relação maior com a diminuição de receptores dopaminérgicos em ratos que se tornam obesos. Em humanos, Stice *et al.* mostram que indivíduos obesos podem apresentar diminuição de receptores da dopamina (polimorfismos do gene *TaqIA1* do receptor D2 da dopamina) com hiperfagia para os alimentos doces e gordurosos, e eles precisariam comer quantidades maiores para sentirem o prazer. Os edulcorantes e polióis agem sobre os receptores do sabor doce na língua e no intestino, embora sem evidências de ação no sistema nervoso central. Os polióis como agentes de corpo podem ajudar a reduzir a carga glicêmica dos alimentos, e os edulcorantes, o índice glicêmico. Essa sinergia de efeitos pode reduzir o impacto glicêmico do consumo excessivo dos “doces gordos”, melhorando o controle do peso e a homeostase glicêmica do diabetes.

Considerações finais

Os adoçantes não nutritivos – acessulfame-K, aspartame, neotame, sacarina, estévia e sucralose – são aprovados e seguros para consumo nos EUA, de acordo com a posição oficial da Academy of Nutrition and Dietetics de 2012.

De acordo com a posição oficial da American Dietetic Association, os consumidores podem desfrutar com segurança dos vários tipos de adoçantes nutritivos e não nutritivos como parte das orientações dietéticas saudáveis.

Os profissionais envolvidos na terapia nutricional devem fornecer informações de base científica sobre os adoçantes, e apoiar a investigação sobre seu uso na promoção de uma nutrição adequada e prazerosa.

A segurança alimentar no consumo de adoçantes é verdadeira e bem estabelecida por meio de seu periódico monitoramento por instituições internacionais como JECFA/FAO/WHO, envolvendo a análise de grandes estudos.

O estudo de casos-controle de Gallus *et al.* examinou, especificamente, o papel do consumo dos edulcorantes sobre o risco de desenvolvimento de cânceres. Entre 1991 e 2004, 8.604 pacientes foram submetidos ao questionário de frequência alimentar, incluindo o consumo de vários edulcorantes expresso em sachês ou tabletes por semana, nos últimos 2 anos antes da confirmação do diagnóstico de câncer, pareados com 7.028 pacientes-controle. Os resultados mostraram falta de evidência da associação de sacarina e outros edulcorantes, especialmente o aspartame, no aumento do risco de desenvolvimento de vários tipos de câncer.

Recentemente foi publicado o maior estudo sobre alimentos e câncer pelo American Institute for Cancer Research, incluindo o risco de câncer pelo consumo de adoçantes. Esse estudo concluiu que “a evidência de estudos epidemiológicos não sugere que os adoçantes tenham um efeito detectável sobre o risco de algum tipo de câncer”.

A substituição total ou parcial do açúcar por adoçantes tem ajudado a tornar mais factível o plano alimentar, a médio e longo prazos, de pessoas que sofrem de doenças crônicas como obesidade, diabetes e dislipidemias.

Bibliografia recomendada

Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet.* 2012 May 112(5):739-58.

Aditivos & Ingredientes. Os polióis. São Paulo: Insumos. Setembro/Outubro 2008; 58.

Ahmed FE, Thomas DB. Assessment of the carcinogenicity of the nonnutritive sweetener cyclamate. *Crit Rev Toxicol.* 1992; 22:81-118.

American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc.*, 2004 Feb; 104(2):255-75.

American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AIRC, 2007. Disponível em <http://www.wcrf.org/research/fnatpoc.lasso>.

Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos com alegações de propriedades funcionais e ou de saúde, novos alimentos/ingredientes, substâncias bioativas e probióticos. Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999. Disponível em portal.anvisa.org.br.

Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 18, de 24 de março de 2008. Disponível em portal.anvisa.org.br.

Bosetti C *et al.* Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(8):2235-38.

Flamm WG *et al.* Long-term food consumption and body weight changes in neotame safety studies are consistent with the allometric relationship observed for other sweeteners and during dietary restrictions. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2003; 38(2):144-156.

Gallus S *et al.* Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Annals of Oncology.* 2007; 18:40-44.

Houaiss A, Villar, MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro Objetiva, 1936-2845, 2001.

JECFA. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Safety evaluation of certain food additives. Sixty-ninth meeting of Joint FAO/WHO. WHO/FOOD Additives Series: 60. Geneva: 2009.

JECFA. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Sixty-third meeting, 10 to 17 June. Geneva: WHO, 2004.

Kelley AE *et al.* Restricted daily consumption of a highly palatable food (chocolate Ensure(R)) alters striatal enkephalin gene expression. *Eur J Neurosci.* 2003; 18:2592-98.

Kroger M, Meister K, Kava R. Low-calorie sweeteners and other sugar substitutes: a review of the safety issues. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2006; 5:35-47.

Magnuson BA *et al.* Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. *Critical Reviews in Toxicology*. 2007; 37(8):629-727.

Masuda T, Kitabatake N. Developments in biotechnological production of sweet proteins. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2006; 102(5):375-89.

Monro JA, Shaw M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(suppl):237S-243S.

Renwick AG *et al.* The metabolism of cyclamate to cyclohexylamine in humans during long-term administration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004; 196:367-80.

Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on sucralose SCF/CS/ADDS/EDUL/190 final. Brussels: SCF, 2000b.

Scientific Committee on Food. Opinion on the re-evaluation of acesulfame-K with reference to the previous SCF opinion of 1991. SCF/CS/ADD/EDUL/194 final. Brussels: SCF, 2000.

Stice E *et al.* Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA1 Gene. *Science*. 2008; 322(5900):449-452.

Tancredi T *et al.* Interaction of sweet proteins with their receptor. *Eur J Biochem*. 2004; 271:2231-40.

U.S. Food and Drug Administration. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption: neotame. *Fed Reg*. 2002; 67:45300-10.

WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants (Sixty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, no. 947, 2007.



Tratamento Farmacológico da Obesidade e de suas Comorbidades

PARTE 6

- Capítulo 62 | Farmacoterapia da Obesidade | Princípios Gerais do Tratamento**
- Capítulo 63 | Medicamentos Catecolaminérgicos**
- Capítulo 64 | Sibutramina**
- Capítulo 65 | Orlistate no Tratamento da Obesidade**
- Capítulo 66 | Liraglutida na Obesidade e Outros Efeitos Não Glicêmicos**
- Capítulo 67 | Antidepressivos e Anticonvulsivantes no Tratamento de Transtornos Alimentares e Obesidade**
- Capítulo 68 | Associações de Medicamentos no Tratamento da Obesidade**
- Capítulo 69 | Tratamento Farmacológico da Obesidade na Infância e na Adolescência**
- Capítulo 70 | Prevenção de Diabetes Mellitus Tipo 2 por Mudança de Estilo de Vida e Farmacoterapia**
- Capítulo 71 | Tratamento Farmacológico da Obesidade no Paciente com Diabetes**
- Capítulo 72 | Tratamento Farmacológico do Diabetes Mellitus Tipo 2 na Obesidade**

Farmacoterapia da Obesidade I

Princípios Gerais do Tratamento

Marcio C. Mancini, Maria Edna de Melo e Alfredo Halpern

Introdução

A obesidade é uma doença crônica caracterizada por excesso de gordura corporal que se tornou a doença nutricional mais comum em países desenvolvidos e em nosso meio. Devido ao rápido aumento da sua prevalência e ao enorme encargo econômico provocado pela obesidade, seu tratamento torna-se uma das questões mais urgentes na Medicina atual.

Princípios do tratamento

Se a obesidade é aceita como doença crônica, deve ser tratada da mesma maneira como outras doenças crônicas, tais como diabetes e hipertensão (HA). O tratamento da obesidade não deve ser a curto prazo, mas um contínuo ao longo da vida para manutenção de um corpo com peso normal ou mais próximo do normal. O American College of Physicians (ACP) recomenda que as estratégias de tratamento para sobrepeso e obesidade devem sempre incluir mudanças de estilo de vida e alterações comportamentais, tais como dieta e exercício. Cada doença é um fator associado a risco aumentado de uma série de doenças-alvo definidas. Para HA, os alvos são insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular cerebral (AVC). Para hipercolesterolemia são aterosclerose e doença arterial coronariana (DAC). Para obesidade, as doenças-alvo são diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, certas formas de câncer, apneia do sono e osteoartrite (OA), entre outras. Além disso, o ACP sugere que o tratamento farmacológico seja recomendado para pessoas com obesidade

ou com sobrepeso e comorbidade associados, como diabetes tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCV) e apneia obstrutiva do sono (AOS). Medicações não devem ser usadas apenas por motivos estéticos. Um estudo clínico revelou que a combinação de medicamentos e gerenciamento de estilo de vida, que inclui dieta, exercício e terapia comportamental, tem maior efeito na perda de peso que a medicação isoladamente; no entanto, o melhor resultado ocorre quando a modificação intensiva de estilo de vida e remédio são usados em conjunto.

Por muito tempo o tratamento farmacológico da obesidade foi visto como uma opção terapêutica controversa e sujeita a inúmeras críticas. Isso se deve a vários fatores; entre eles, erros no uso racional dos agentes disponíveis, generalização da prescrição de medicamentos, práticas abusivas na comercialização de cápsulas manipuladas, desvalorização da orientação do tratamento clássico (orientação dietética hipocalórica, aumento de atividade física programada ou não programada, técnicas de modificação comportamental). Esse tratamento está passando por uma reavaliação, principalmente no que diz respeito ao conceito emergente de uso a longo prazo de medicações antiobesidade como adjunto a outras terapias para perda de peso, ou, ainda mais importante, com o objetivo de ajudar a manter o peso corporal ao longo do tempo.

Muito embora a quantidade de perda de peso (além do placebo) imputável às medicações antiobesidade seja modesta (menor do que 5 kg), esse montante tem se mostrado suficiente para melhorar a sensibilidade à insulina (SI), o controle glicêmico, a dislipidemia e a hipertensão em pacientes com excesso de peso. Um dos principais objetivos do controle do peso corporal é reduzir os riscos cardiovasculares (RCV) e a morbimortalidade relacionados com a obesidade.

Embora existam muitos fatores que contribuem para a obesidade, o equilíbrio entre a ingestão de calorias e o dispêndio de energia é fundamental para determinar o peso de um indivíduo.

Não existe uma estratégia particular ou medicação que deva ser recomendada para uso rotineiro. O indivíduo obeso deve ser avaliado profundamente em relação a erros em hábitos alimentares e de atividade física, presença de sintomas depressivos, de complicações ou doenças associadas à obesidade e possibilidade de desenvolvimento de efeitos colaterais. A escolha de um medicamento antiobesidade deve ser fundamentada também na experiência prévia do indivíduo (paciente), no uso anterior de

medicamentos, muito embora a falência de um tratamento prévio não justifique a não utilização de determinado agente posteriormente.

Em qualquer discussão sobre o uso racional de medicamentos antiobesidade é importante entender alguns conceitos:

- O tratamento farmacológico só se justifica em conjunção com orientação dietética e mudanças de estilo de vida. Os agentes farmacológicos somente ajudam a aumentar a adesão dos pacientes a mudanças nutricionais e comportamentais
- O tratamento farmacológico da obesidade não cura a obesidade – quando descontinuado, ocorre reganho de peso. Como qualquer outro tratamento em Medicina, os medicamentos não funcionam quando não são tomados, isto é, deve-se esperar recuperação do peso perdido quando os medicamentos são suspensos
- Medicações antiobesidade devem ser utilizadas sob supervisão médica contínua
- O tratamento e a escolha medicamentosa são moldados para cada paciente. Os riscos associados ao uso de um fármaco devem ser avaliados em relação aos riscos da persistência da obesidade
- O tratamento deve ser mantido apenas quando considerado seguro e efetivo para o paciente em questão.

Desde 2014 a Obesity Society lançou a campanha *Treat Obesity Seriously* (Trate a Obesidade a Sério), afirmando que “A obesidade não é apenas um problema. É uma doença que justifica tratamentos baseados em evidências bem fundamentadas e orientação nutricional, de atividade física e comportamental intensiva, terapia medicamentosa e cirurgia. Eu trato a obesidade a sério”.

Agentes farmacológicos antiobesidade não são recomendados para uso em crianças, com exceção do orlistate, que tem dados de segurança e eficácia, sendo aprovado nos EUA a partir dos 12 anos de idade.

Um medicamento útil para tratamento da obesidade deve apresentar as seguintes características:

- Demonstrar efeito em reduzir o peso corporal e levar a melhora das doenças dependentes do excesso de peso
- Ter efeitos colaterais toleráveis e/ou transitórios

- Não ter propriedades de adição
- Apresentar eficácia e segurança mantidas a longo prazo
- Ter mecanismo de ação conhecido
- Ter um custo razoável.

Com o reconhecimento da obesidade como doença epidêmica que aflige globalmente a população, emerge a necessidade de melhorar a qualidade e a eficácia dos tratamentos disponíveis. O cerne do tratamento atual da obesidade baseia-se em terapias comportamentais direcionadas para a modificação das atividades e dos hábitos relacionados com a alimentação, exercício para aumentar o gasto calórico e as orientações nutricionais para diminuir o consumo de calorias e, particularmente, de gordura. Os tratamentos com agentes farmacológicos são considerados um adjunto a essa terapêutica básica.

Critérios de avaliação da eficácia de tratamentos antiobesidade

Atualmente, os critérios mais usados para avaliação da eficácia de tratamentos antiobesidade são os da FDA norte-americana (Food and Drug Administration) e da EMEA europeia (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). A FDA cita como critério a perda de peso maior que 5% em relação ao placebo e que seja estatisticamente significativa, enquanto a EMEA sugere perda maior que 10% em relação ao placebo. Além disso, as agências sugerem um período de teste tipo *run-in*, análise categorial dos resultados (pacientes que perderam mais que 5% ou 10% do peso inicial) e melhora das comorbidades que acompanham a obesidade. A diferença básica entre os critérios usados pelas agências norte-americana e europeia é o vigor dado às recomendações anciliares, maior na agência europeia, que inclui modificações comportamentais no aconselhamento inicial do paciente nos estudos a longo prazo, o que aumenta a perda de peso do grupo placebo, e dificulta a detecção de efeitos do princípio ativo. Se os pacientes estudados perdem peso rapidamente com um programa de modificações comportamentais ou uma dieta de muito baixas calorias (DMBC), fica mais difícil observar efeitos adicionais de um medicamento antiobesidade.

A história natural do peso corporal em pessoas com excesso de peso é um ganho de

aproximadamente 0,25 kg/ano. Um objetivo muito bom com uma visão populacional do problema seria a simples prevenção de qualquer aumento adicional de peso. Para indivíduos obesos, uma perda de peso de 5% mantida pode ser considerada um critério mínimo de sucesso. Uma perda mantida de 5 a 10% do peso inicial com ou sem melhora parcial de fatores de risco seria uma resposta razoável a boa, enquanto perdas além de 15% com normalização dos fatores de risco e redução do peso corporal abaixo de 25 kg/m² seriam excelentes e ideais, porém raramente atingíveis na prática clínica.

Medicações usadas no tratamento da obesidade

É possível classificar os tratamentos farmacológicos da obesidade existentes e promissores de acordo com o conhecimento atual de controle e regulação da adiposidade corporal. Um primeiro mecanismo envolve substâncias que reduzem a ingestão energética. Uma segunda estratégia seria desviar o metabolismo normal de substâncias ou macronutrientes (Tabelas 62.1 e 62.2), e uma terceira opção é aumentar o gasto energético, utilizando mais calorias (no entanto, não há medicamentos disponíveis com esse mecanismo de ação).

Recentemente foram relatados dados do estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular OUTcomes Trial*) que teve como objetivo avaliar se a sibutramina era capaz de reduzir eventos cardiovasculares (incluindo infarto agudo do miocárdio [IAM], AVC, parada cardiorrespiratória revertida ou morte) em uma população obesa de altíssimo risco cardiovascular (pacientes com DM2 e outro fator de risco, pacientes com histórico de evento cardiovascular prévio). Foram acompanhados, no total, 10.744 pacientes com 55 anos ou mais, com doença cardiovascular preexistente, DM2 ou ambos. Cabe ressaltar que os pacientes incluídos nesse estudo já eram de alto risco cardiovascular, uma contraindicação de bula da medicação. Houve um aumento discreto, porém significativo, desses desfechos no grupo de pacientes que receberam sibutramina (11,4% *versus* 10%), o que motivou a EMEA a suspender a comercialização da substância na Europa. A FDA e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) optaram por não suspender a substância (o laboratório Abbott voluntariamente retirou a medicação do mercado norte-americano), emitindo um parecer reforçando contra o uso da medicação em pacientes com essas características, o que já era previsto anteriormente em bula.

Tabela 62.1 Mecanismos envolvidos na ação das medicações antiobesidade disponíveis com indicação em bula.

Mecanismo envolvido	Medicação antiobesidade
Redução de ingestão energética	Dietilpropiona, femproporex, mazindol (retirados do mercado pela Anvisa em 2011), sibutramina
Mudança do metabolismo normal de nutrientes	Orlistate

Tabela 62.2 Mecanismos envolvidos na ação das medicações antiobesidade com indicação *off label* disponíveis e em via de aprovação.

Mecanismo envolvido	Medicação antiobesidade
Redução de ingestão energética	Topiramato, associação de bupropiona e naltrexona, liraglutida, associação de topiramato e fentermina, lorcaserina, sertralina (para TCAP), fluoxetina (para TCAP)
Mudança do metabolismo normal de nutrientes	Dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina (em diabéticos tipo 2)

TCAP: transtorno da compulsão alimentar periódica.

Bibliografia recomendada

- Anvisa. Novas contraindicações de uso da sibutramina, ALERTA SNVS/Anvisa/Nuvig/Gfarm nº 01 [homepage na Internet]. Acessado em 2010 Mar 16]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5ed68b004131ef458f09dfb3f1e98cad/AI MOD=AJPERES>
- Bray GA. Historical framework for the development of ideas about obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, editors. Handbook of Obesity. New York: Marcel Dekker, Inc. 1998: 1-29.
- Bray GA. Obesity – A time bomb to be refused. Lancet. 1998; 352:160-1.
- Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. Endocrinol Rev. 1999; 20:805-75.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Clinical investigation of drugs used in weight control

- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, UK, 1997.
- European Medicines Agency, Press Release [homepage na Internet]. Acessado em 2010 Mar 16]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf>.
- Food and Drug Administration. Guidance for the clinical evaluation of weight control drugs. Food and Drug Administration, Rockville, MD, 1996.
- Food and Drug Administration. Early Communication about an Ongoing Safety Review of Meridia (sibutramine hydrochloride) [homepage na Internet]. Acessado em 2010 Mar 16]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandHealthcareProfessionals/ucm083643.htm>
- Geloneze B, Mancini MC, Coutinho, W. Obesity: knowledge, care, and commitment, but not yet cure. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53:117-9.
- Halpern A, Mancini MC. Treatment of obesity: an update on antiobesity medications Obes Rev. 2003; 4:25-42.
- Halpern A, Pepe RB, Monegaglia APet al. Efficacy and tolerability of the association of sibutramine and orlistate for six months in overweight and obese patients. J Obes. 2010;2010. pii: 602537. doi: 10.1155/2010/602537.
- James WP, Caterson ID, Coutinho Wet al. Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med. 2010 Sep 2;363(10):905-17.
- Jung CH, Jang JE, Park JY. A novel therapeutic agent for type 2 diabetes mellitus SGLT2 inhibitor. Diabetes Metab J. 2014;38(4):261-73.
- Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: Current status and future prospects Eur J Intern Med. 2015 Mar;26(2):89-94.
- Leung WYS, Thomas GN, Chan JCN, Tomlinson B. Weight management and current options in pharmacotherapy: orlistate and sibutramine. Clinical Therapeutics. 2003; 25:58-80.
- Mancini MC, Halpern A. Tratamento farmacológico da obesidade. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002; 46: 497-513.
- Mordes JP, Liu C, Xu S. Medications for weight loss. Curr Opin Endocrinol Diabet Obes. 2015;22(2):91-7.
- Pucci A, Finer N. New medications for treatment of obesity: metabolic and cardiovascular effects. Can J Cardiol. 2015;31(2):142-152.
- Rossner S. Factors determining the long-term outcome of obesity treatment. In: Bjorntorp P, Brodoff BN, editors. Obesity. New York: J.B. Lippincott Co., 1992:712-9.
- Shukla AP, Buniak WI, Aronne LJ. Treatment of obesity in 2015. J Cardiopulm Rehabil

Prev. 2015;35(2):81-92.

Snow V, Barry P, Fitterman N *et al*. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2005; 142:525-31.

Van Gaal LF, Wauters MA, de Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997; 21:s5-9.

Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG *et al*. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N Engl J Med. 2005; 353:111-20.

WHO Consultation on Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Geneva World Health Organization, 1998. Williamson DF. Dietary intake and physical activity as “predictors” of weight gain in observational, prospective studies. Nutr Rev. 1996; 54(Suppl):S101-S109.

Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. Metabolism. 2014;63(10):1228-37.

www.treatobesityseriously.org. Acessado em 25/3/2015.

Medicamentos Catecolaminérgicos

Cintia Cercato e Henrique de Lacerda Suplicy

Introdução

No arsenal terapêutico antibesidade, infelizmente ainda pequeno, os medicamentos catecolaminérgicos são frequentemente deixados em segundo plano e considerados por muitos como drogas que nunca devem ser utilizadas.

A principal razão para este preconceito inclui problemas de ordem ética. O Brasil, até a proibição destes fármacos em 2011, era um dos maiores consumidores de anorexígenos no mundo. Dados do International Narcotics Control Board mostram que em 2007, o país foi responsável pela produção de 11.544 kg de dietilpropiona (que representam 81% da produção mundial), 2.629 kg de femproporex (que representam 61% da produção mundial) e 80 kg de mazindol (que correspondem a 38,5% da produção mundial). Boa parte deste consumo no Brasil se fazia por venda ilegal destes medicamentos, seja em farmácias clandestinas ou mesmo pela internet. A venda destes medicamentos já foi descrita também em borracharias, postos de gasolina, restaurantes em estradas, para que motoristas de caminhão os utilizassem como “rebite”.

Aliados a estes problemas de venda ilegal, os medicamentos catecolaminérgicos eram frequentemente prescritos em fórmulas magistrais associados a diuréticos, laxantes, hormônios tireoidianos (HT) e benzodiazepínicos. Para burlar a Resolução 1.477 de 11/07/1997 do Conselho Federal de Medicina que veda aos médicos a prescrição de medicamentos tipo anfetamina com outras drogas para fins de emagrecimento, alguns médicos aviam receitas do medicamento catecolaminérgico em uma cápsula e todos os demais em outra cápsula para serem utilizadas juntas.

No entanto, os medicamentos catecolaminérgicos foram as primeiras drogas aprovadas para o tratamento da obesidade e estão no mercado há cerca de 50 anos.

Porém, apesar de utilizadas há tanto tempo, estas drogas também enfrentavam problemas relacionados com a regulamentação de seu uso, que incluem: a aprovação para utilização por apenas 12 semanas; reduzido número de estudos sobre eficácia e segurança com mais de 6 meses de duração; e a falta de interesse por parte da indústria farmacêutica em estudos a longo prazo.

Histórico sobre regulamentação dos anorexígenos

A primeira droga que obteve aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da obesidade foi a desoxiefedrina (metanfetamina) em 1947. A indicação para o tratamento foi defendida pelo artigo “The Obese Patient”, que relatou que 110 pacientes obesos tratados com 2 mg de desoxiefedrina 3 vezes/dia perderam até 24,5 kg sem aparente elevação de pressão arterial (PA) ou evidência de adição. Nesta ocasião, nenhum outro estudo foi exigido para obtenção da aprovação.

Na tentativa de desenvolver drogas que apresentassem o efeito anoréxico da anfetamina sem suas propriedades estimulatórias e sem o potencial de adição, foram sintetizadas 5 substâncias congêneres da anfetamina. Todas estas drogas obtiveram aprovação para o tratamento da obesidade. Revisores da FDA não encontraram evidências de que estas substâncias fossem inseguras (particularmente em comparação com a anfetamina) e até 1960 todas as 5 substâncias foram aprovadas (fenmetrazina – 1956; dietilpropiona – 1959; fentermina – 1959; fendimetrazina – 1959; benzefetamina – 1960).

Em 1962, a FDA passou a exigir a comprovação da eficácia dos medicamentos por meio de estudos adequados e bem controlados. Isto teve implicação para novas drogas, entretanto, os compostos aprovados entre 1938 e 1962 não foram cobertos pela nova legislação. Em 1966, foi determinada a formação de painéis de especialistas para verificar a eficácia das drogas aprovadas antes de 1962. Após 3 anos de análise, o painel que avaliou os anorexígenos determinou que não havia estudos que sustentassem a classificação da droga como efetiva. Em 1970, a FDA exigiu que os fabricantes apresentassem em 6 meses evidências substanciais de efetividade a partir de estudos bem controlados, caso contrário removeria estas medicações do mercado. Na ocasião,

foi determinada como efetiva uma média de perda de peso estatisticamente superior que a média de perda de peso do grupo placebo. Assim, a maioria dos estudos realizados teve duração inferior a 6 meses.

Em 1972, foram apresentados os resultados do Amphetamine Anoretic Drug Project¹ – uma metanálise de mais de 200 estudos controlados duplos-cegos com base em 7.725 pacientes obesos. A duração dos estudos foi de 3 a 24 semanas, sendo a maioria até 12 semanas. Os resultados mostraram que estes medicamentos induziam uma perda de 0,5 libra (230 g)/semana a mais do que o placebo. A eficácia foi similar entre todas as drogas avaliadas. Após este projeto, a FDA concluiu que estas drogas eram eficazes para o tratamento da obesidade. Entretanto, na análise de risco *versus* benefício havia dúvida quanto ao risco de adição. Apesar de a anfetamina claramente apresentar esse risco, isto não era claro em relação aos seus congêneres, principalmente por que os estudos foram de curta duração. Após muita discussão a FDA decidiu que estes medicamentos poderiam permanecer no mercado, manter sua indicação para obesidade, entretanto deveriam ser restritos para uso a curto prazo (12 semanas) e deveriam conter no rótulo uma observação de que poderiam causar dependência, apesar de isso não ter sido comprovado.

Esta regulamentação, bastante antiga, é a mesma até hoje. E contrasta com o conhecimento de que obesidade é doença de caráter crônico e que o uso de medicações antiobesidade visa não apenas a perda de peso, mas também a manutenção da perda de peso a longo prazo. Na prática clínica, os medicamentos, quando utilizados nas doses recomendadas, não apresentam grande estimulação do sistema nervoso central (SNC), são bem tolerados, e o risco de dependência é claramente menor que com o uso de anfetamina. Entretanto, poucos estudos de longa duração foram realizados e o fato de estas medicações não terem patente e terem baixo custo podem explicar o interesse limitado por parte da indústria farmacêutica em realizar estudos a longo prazo.

A regulamentação do registro de medicamentos novos no Brasil data de 29 de maio de 2003. De acordo com estas normas, para o registro, as drogas novas devem ter sua eficácia e segurança comprovadas por estudos de fase I, II (exploratórios) e III (confirmatórios). Na época da aprovação dos catecolaminérgicos, não eram exigidos estudos longos e com número grande de pacientes, como também não eram necessários para a aprovação de vários outros fármacos, como corticosteroides, antidepressivos,

anti-hipertensivos etc. A regulamentação de 2003 deveria ser aplicada somente para medicamentos novos, e não para aqueles que já estavam no mercado.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) alegou várias razões para a suspensão dos registros dos medicamentos catecolaminérgico: falta de eficácia, uso não terapêutico (como estimulantes ou uso recreacional), desvios de prescrição, não cumprimento das normas legais para renovação de registros, efeitos colaterais, e, principalmente, a dependência química e o aumento de consumo. A diretoria colegiada da Anvisa, baseada em conclusões da Nota Técnica sobre a eficácia e segurança dos inibidores do apetite, propôs a suspensão do registro dos medicamentos antiobesidade de ação central, em uma audiência pública realizada em Brasília no dia 23 de fevereiro de 2011. A comunidade médica, presente à audiência, apontando vários erros de interpretação dos estudos clínicos e de publicações citados no documento, discordou francamente do posicionamento da Anvisa. Seguiram-se discussões nos meios acadêmicos, no Conselho Federal de Medicina (CFM), no Senado Federal, na Câmara dos Deputados e na mídia, com polarização clara: de um lado a Anvisa querendo proibir, e, de outro, a maioria das sociedades médicas defendendo a manutenção do registro das medicações.

Em 24 de junho de 2011, ocorreu um painel de debates em Brasília, o qual, de acordo com a Anvisa, teria como objetivo “aprofundar as discussões técnicas acerca dos pontos em que houve discordância entre a Anvisa e outros atores”. Representantes de várias sociedades médicas e afins, tendo à frente a Associação Médica Brasileira (AMB), o CFM e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) responderam a todos os questionamentos, firmemente embasados na literatura e na experiência clínica. Não valorizando a opinião da classe médica, a decisão da Anvisa foi publicada no Diário Oficial da União, em 10 de outubro de 2011, como Resolução nº 52 (RDC 52/2011), a qual proíbe a fabricação, importação, exportação, avanamento, manipulação e a comercialização dos medicamentos a base de anfepramona, femproporex, mazindol e sais derivados.

Excetuando os medicamentos *off label*, o médico brasileiro ficou com uma única opção de medicamento de ação central: a sibutramina, atrelada a uma série de exigências (receptário B2 exclusivo, Termo de Responsabilidade etc.), para tratar uma doença crônica, que isoladamente aumenta a mortalidade além de acarretar inúmeras

comorbidades.

No dia 10 de abril de 2014, foi aprovado pela Câmara dos Deputados o Projeto de Decreto Legislativo (PDL) nº 52/2014 que susta a resolução – RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011, da Anvisa –, que dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham sibutramina.

Em 16 de julho de 2014, a Comissão de Constituição, Justiça e Cidadania (CCJ) do Senado aprovou o PDL nº 52/2014. Segundo a Senadora relatora, o ato normativo da Anvisa (RDC 52/2011) contraria a posição dos médicos especialistas, é um obstáculo para o acesso à saúde, além de que, após a proibição, o excesso de peso aumentou no Brasil de 48 para 51%, bem como o número de cirurgias bariátricas.

O Projeto de Decreto Legislativo (PDL) não necessita de sanção do Presidente da República e foi aprovado pelo Senado no dia 2/9/2014. O Congresso Nacional aprovou o Decreto Legislativo 273/2014 e, logo em seguida, em 26 de setembro, a Anvisa publicou a RDC 50/2014, ditando as regras para o retorno dos medicamentos antibesidade. Entre outras resoluções, a RDC 50 estende o Termo de Responsabilidade do Prescritor em três vias para todos os medicamentos e prevê que as empresas interessadas em comercializar medicamentos contendo mazindol, femproporex e dietilpropiona deverão requerer novo registro à Agência, o que não era exigido até 2011, quando houve a proibição. A análise técnica dos pedidos levará em consideração a comprovação de eficácia e segurança dos produtos por meio de estudos a serem apresentados pela indústria farmacêutica.

Uso clínico

O uso ético desta classe de medicações pode trazer grandes benefícios no tratamento da obesidade. Por esta razão, são medicamentos que ainda estão disponíveis no mercado e são recomendados em consensos de tratamento de obesidade. A melhor indicação para estes medicamentos inclui pacientes não responsivos ao uso de orlistate e/ou sibutramina.

Todos os medicamentos anorexiantes de ação central, exceto por mazindol, são derivados da β-fenetilamina. O esqueleto β-fenetilamínico é também a estrutura da anfetamina. Modificações da estrutura química da anfetamina (α -metil-β-fenetilamina)

levaram à síntese de uma gama de compostos, com ações e respostas farmacológicas variadas (Figura 63.1).

Os derivados β -fenetilamínicos influenciam a neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica (podendo agir estimulando a liberação e/ou bloqueando a recaptação). O principal efeito observado após seu uso é a diminuição do apetite com consequente perda de peso. Além disso, os medicamentos β -fenetilamínicos demonstram ação termogênica em estudos em animais. Apesar de não ter estrutura química semelhante por não ser um β -fenetilamínico, o mazindol tem o mesmo mecanismo de ação. Por conta destas diferenças em estrutura química, a melhor nomenclatura para este grupo de medicamentos baseia-se no seu mecanismo de ação-agentes catecolaminérgicos.

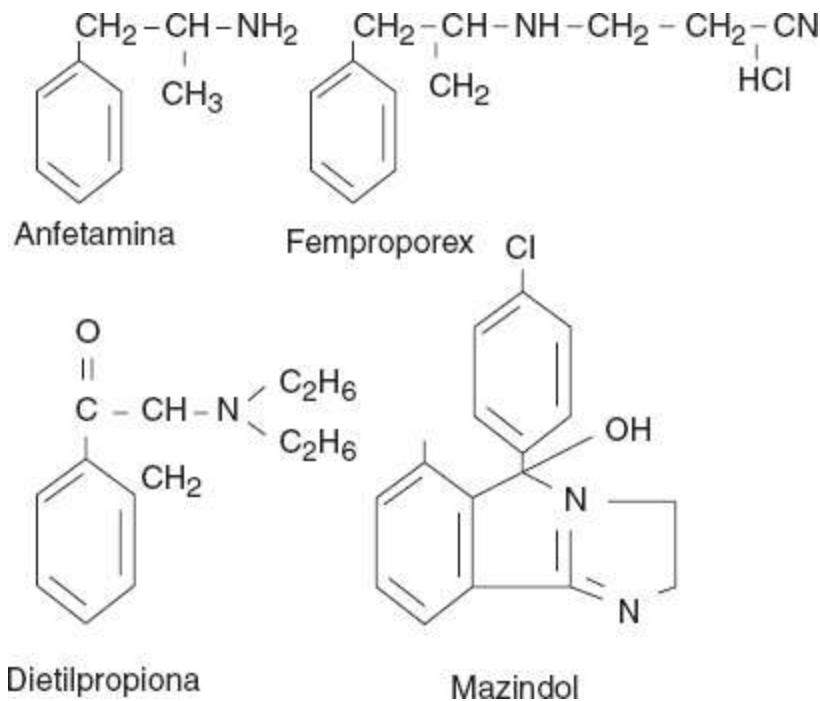


Figura 63.1 Estrutura química da anfetamina e medicamentos catecolaminérgicos comercializados no Brasil até 2011.

Nos EUA, são aprovados e comercializados a fentermina, dietilpropiona, fendimetrazina e benzofetamina. Estes 2 últimos são considerados como tendo substancialmente maior potencial para abuso e adição que a fentermina e dietilpropiona. No Brasil, até 2011 eram aprovados e comercializados a dietilpropiona, mazindol e femproporex, nas doses sugeridas no Consenso Latino-Americano de Obesidade (Tabela 63.1).

► Dietilpropiona

É o mais antigo agente catecolaminérgico aprovado e comercializado no Brasil. Farmacocinética: é totalmente absorvida pelo trato gastrintestinal após administração oral. A concentração sérica máxima é alcançada após 2 h da administração oral. O tempo médio de duração da ação é de 4 h para os comprimidos de 25 mg e 12 h para os comprimidos de desintegração lenta nas doses de 50 mg e 75 mg. É extensivamente metabolizada no fígado e seus metabólitos são biologicamente ativos e podem contribuir na ação terapêutica do produto. Cerca de 75% da droga e seus metabólitos são excretados em 48 h na urina. Os principais efeitos colaterais incluem: nervosismo, tontura, insônia, euforia, cefaleia, tremores, palpitações e leve aumento de pressão arterial, constipação intestinal, boca seca, impotência e redução de libido.

O risco de dependência nas dosagens habituais é baixo, entretanto, esta medicação deve ser evitada em pacientes com antecedentes de adição a drogas ou álcool.

Tabela 63.1 Doses recomendadas dos medicamentos catecolaminérgicos e apresentações comerciais disponíveis até 2011.

Medicação	Dose	Apresentações comerciais
Dietilpropiona	40 a 120 mg/dia	Inibex S (25 mg; 50 mg; 75 mg) Dualid S (25 mg; 75 mg) Hipofagin S (75 mg)
Femproporex	25 a 50 mg/dia	Desobesi M (25 mg)
Mazindol	1 a 3 mg/dia	Fagolipo (2 mg) Moderine (1,5 mg) Absten S (1 mg)

Uma metanálise publicada em 2005 avaliou o uso de dietilpropiona e identificou 13 estudos publicados entre 1965 e 1983. A duração do tratamento variou de 6 a 52 semanas, com preponderância de estudos com menos de 20 semanas. Mais de 80% dos pacientes que participaram dos estudos eram mulheres. A dose de dietilpropiona utilizada foi de 75 mg/dia (dose recomendada pela FDA). Os pacientes tratados com dietilpropiona perderam em média 3 kg (intervalo de confiança [IC] –1,6 a 11,5 kg) de

peso a mais do que o grupo placebo.

De acordo com a Associação Médica Americana, foi considerado o medicamento catecolaminérgico mais seguro do ponto de vista cardiovascular, tendo sido estudado em pacientes com hipertensão arterial (HA) leve a moderada e em pacientes com isquemia miocárdica. Entretanto, devido aos seus efeitos simpaticomiméticos deve ser utilizado com cautela em pacientes com cardiopatia. Infelizmente, os estudos de segurança e eficácia a longo prazo são bastante escassos.

Cercato *et al.* publicaram um estudo conduzido no Hospital das Clínicas da FMUSP que avaliou a eficácia da dietilpropiona durante 1 ano, no tratamento de obesos, com ênfase na segurança cardiovascular e psiquiátrica. Tratou-se de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, utilizando dietilpropiona 50 mg 2 vezes/dia em 69 pacientes obesos por 6 meses, seguido de uma fase de extensão de mais 6 meses, em que todos os pacientes passaram a receber dietilpropiona em uma fase aberta nas mesmas doses. Os pacientes realizaram avaliação bioquímica, eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma no início do estudo e após 6 e 12 meses. A cada 3 meses, os pacientes foram avaliados por psiquiatras e aplicadas as escalas de Hamilton para ansiedade e depressão. Como resultados, observamos que o grupo que recebeu dietilpropiona perdeu média de 9,8% do peso corporal *versus* 3,2% no grupo placebo ($p < 0,0001$). Ao final de 12 meses, o grupo que recebeu dietilpropiona desde o início do estudo perdeu 10,6% do peso, indicando que a dietilpropiona foi eficaz na perda de peso e manutenção a longo prazo (Figura 63.2).

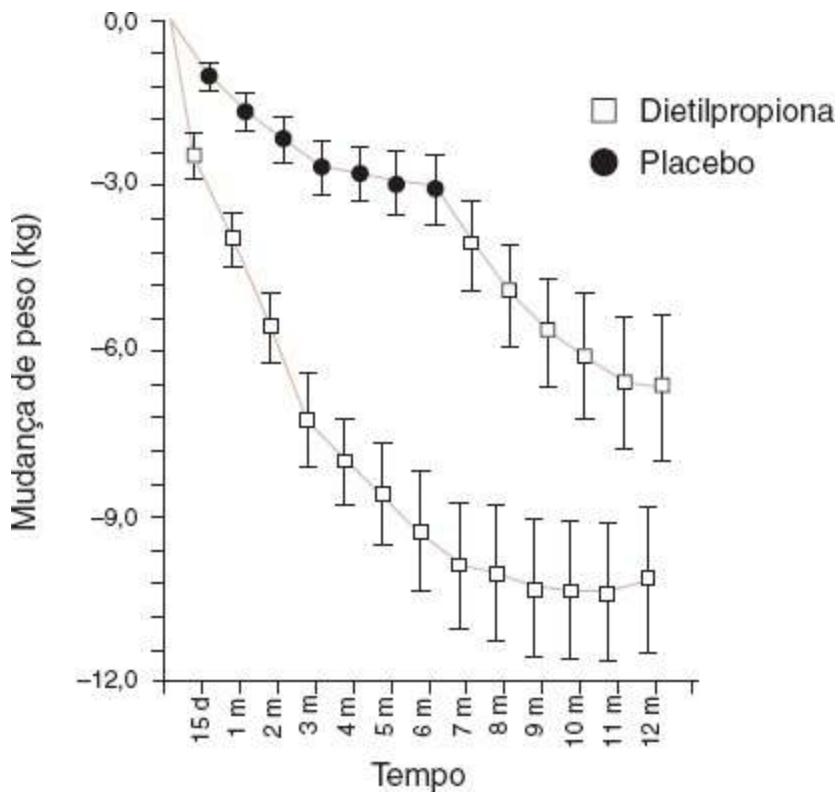


Figura 63.2 Perda de peso em relação ao basal durante 1 ano de tratamento com dietilpropiona. Na fase aberta, todos os pacientes receberam dietilpropiona. Fonte: Cercato C et al., 2009.

Não houve diferenças na PA, frequência cardíaca (FC), ECG entre os grupos. Boca seca e insônia foram os eventos adversos mais frequentes no grupo ativo, porém, sem diferença significativa após 3 meses de tratamento. Não houve diferença nas escalas de ansiedade e depressão entre os grupos, nem casos de dependência.

Estes achados reforçam que a dietilpropiona produz perda de peso sustentada e clinicamente significativa e parece ser segura do ponto de vista psiquiátrico e cardiovascular. Entretanto, é importante salientar que a população do estudo era de baixo risco cardiovascular (RCV) e saudável do ponto de vista psiquiátrico.

► Mazindol

Pelo fato de não ser um medicamento β -fenetilamínico, o mazindol tem sido considerado o medicamento catecolaminérgico com menor potencial de abuso e dependência, tendo sido aprovado pela FDA em 1973. A dose de 3 mg de mazindol é

considerada equivalente à dose de 75 mg de dietilpropiona. Farmacocinética: é absorvido pelo trato gastrintestinal de modo lento, porém completo. É metabolizado extensivamente pelo fígado e ajustes de dose devem ser considerados em portadores de insuficiência hepática. A administração de múltiplas doses de mazindol (p. ex., 1 mg 3 vezes/dia durante 5 dias) mostra eliminação de 61% da dose na urina e nas fezes em 16 dias. Alguns dados indicam que a meia-vida do mazindol é de 30 h a 50 h e que seu principal metabólito tem meia-vida de 5,25 dias. Os efeitos colaterais são similares aos descritos com dietilpropiona. São contraindicados em pacientes com glaucoma.

O efeito do mazindol foi investigado em animais em 2 tipos de obesidade: obesidade hipotalâmica e dieta induzida. Após 8 semanas de uso de mazindol, a perda de peso foi significativamente maior nos animais com obesidade hipotalâmica, indicando um melhor efeito desta medicação neste tipo de obesidade. Existe a descrição do uso de mazindol a longo prazo em pacientes portadores da síndrome de Prader-Willi (SPW) e diabetes *mellitus* (DM), com redução de 5% do peso corporal e melhora da hemoglobina glicosilada. Além disso, alguns trabalhos demonstraram que o mazindol reduz a absorção de glicose no intestino delgado em ratos. Pelos efeitos catecolaminérgicos, deve ser utilizado com cautela em hipertensos e cardiopatas.

Uma metanálise publicada em 2000 avaliou o uso de mazindol e identificou 22 estudos publicados. A duração média do tratamento foi de 11 semanas (2 a 20 semanas), e 84,4% da população estudada era do sexo feminino. A dose de mazindol utilizada variou de 1 a 3 mg/dia. Os pacientes tratados com esta substância perderam em média 2,7 kg de peso a mais do que o grupo placebo (IC: -0,7 a -7,3 kg).

► Femproporex

É uma droga com ação anorexígena potente. Apresenta o menor custo dentre as drogas anorexígenas. O femproporex apresenta na sua estrutura química ponto de clivagem para anfetamina. Das medicações catecolaminérgicas disponíveis no Brasil, é a única que é metabolizada para anfetamina. Sua administração resulta na detecção de anfetamina na urina, com pico de concentração em 6 h a 20 h pós-dose, sendo detectada na urina por até 119 h. O percentual de anfetamina recuperada após a administração de femproporex é muito próximo da quantidade normalmente encontrada na urina após a administração de quantidades equimolares de anfetamina.

Os estudos com este medicamento são bastante escassos na literatura médica. Como todas as drogas catecolaminérgicas, estas devem ser utilizadas com cautela em pacientes com antecedente de adição.

► Comparação entre os agentes catecolaminérgicos, fluoxetina, sibutramina e placebo

Há relativamente poucos estudos, a maioria a curto prazo, com os anorexígenos mais antigos dietilpropiona (DEP), femproporex (FEM) e mazindol (MZD). Pouco se conhece sobre a comparação de eficácia entre estes medicamentos, uma vez que a comparação é feita sempre entre a droga em estudo e o placebo. Suplicy *et al.* realizaram um estudo comparando a eficácia de DEP, FEM, MZD, sibutramina (SIB), fluoxetina (FXT) e placebo (PCB) sobre o peso corporal de mulheres obesas. Este foi o primeiro estudo que comparou 5 drogas de ação central no tratamento da obesidade. Foi um estudo randomizado, simples-cego, controlado por placebo, feito em uma única instituição acadêmica. Um total de 174 mulheres obesas na pré-menopausa receberam randomicamente doses diárias de DEP 75 mg (n=28), FEM 25 mg (n=29), MZD 2 mg (n=29), FXT 20 mg (n=29), SIB 15 mg (n=30) ou PCB (n=29), durante 52 semanas. As pacientes foram orientadas a fazer uma dieta hipocalórica balanceada, com um déficit energético diário de 800 kcal e pelo menos 150 min de atividade física moderada por semana. Os objetivos primários do estudo eram a mudança no peso corporal e a porcentagem de mulheres que alcançaram pelo menos 5% de perda de peso na semana 52, na população “*intention to treat*”. Outros parâmetros avaliados foram as medidas antropométricas, segurança, alterações metabólicas e cardiovasculares. A perda de peso foi maior que o grupo PCB ($-3,1 \pm 4,3\text{kg}$), com DEP ($-10,0 \pm 6,4\text{kg}$; $p < 0,001$) SIB ($-9,5 \pm 5,9\text{kg}$; $p < 0,001$), FEM ($-7,8 \pm 6,9\text{kg}$; $p < 0,01$), MZD ($-7,4 \pm 4,9\text{kg}$; $p < 0,01$), mas não com FXT ($-2,5 \pm 4,1\text{kg}$) (Figura 63.3). Dez (33,3%) mulheres perderam 5% do seu peso inicial com PCB, comparadas com 20 (71,4%; $p < 0,001$) com DEP, 20 (69%; $p < 0,02$) com FEM, 21 (72,4%; $p < 0,01$) com MZD, 22 (73,3%; $p < 0,001$) com SIB, e 10 (35,5%) com FXT (Figura 63.4). Todos os grupos tratados com medicamentos tiveram mais eventos adversos quando comparados com o PCB ($p < 0,001$). Constipação intestinal foi mais prevalente com DEP, SIB e MZD ($p < 0,01$) ansiedade foi mais prevalente com DEP ($p = 0,01$); e irritabilidade ocorreu mais

frequentemente com DEP e FEM ($p = 0,02$). A maior parte dos eventos adversos foi leve, bem tolerada e desapareceu ou melhorou progressivamente durante o seguimento. Melhoras significativas nos escores de depressão e ansiedade, episódios de comer compulsivamente e qualidade de vida, nos testes específicos empregados, se correlacionaram a perda de peso. Em conclusão, as drogas de ação central DEP, FEM, MZD e SIB foram mais efetivas do que o PCB em promover perda de peso em mulheres obesas na pré-menopausa, com uma satisfatória relação benefício-custo.

Considerações finais

Os consensos sobre tratamento da obesidade são unânimis em recomendar que a farmacoterapia seja sempre utilizada em conjunto com um programa de mudança de estilo de vida, como um auxiliar na mudança de hábitos alimentares e prática regular de atividades físicas. Os medicamentos só devem ser utilizados sob supervisão médica e após uma avaliação cuidadosa da relação risco-benefício para cada paciente especificamente.

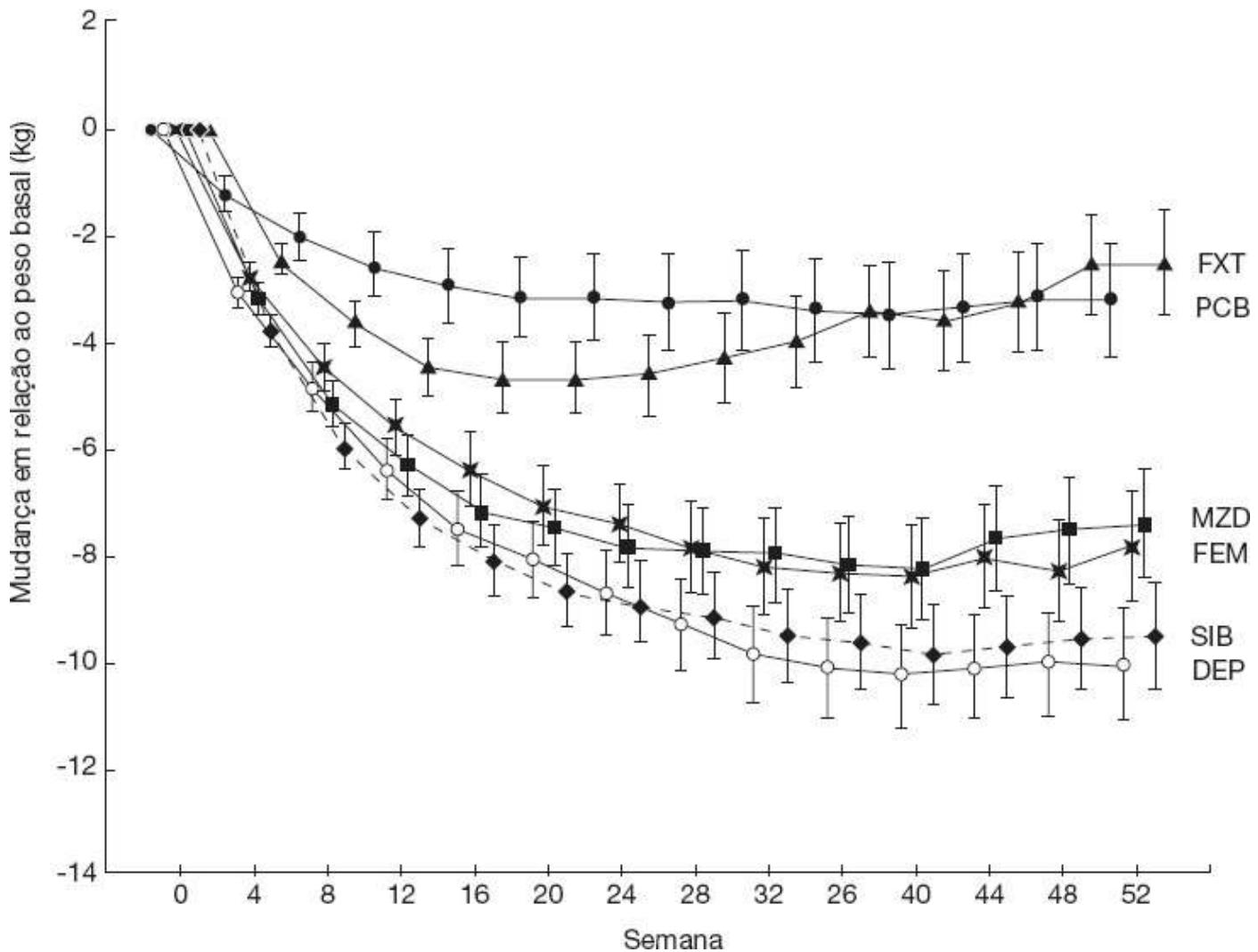


Figura 63.3 Efeitos de placebo (PCB), dietilpropiona (DEP), femproporex (FEM) mazindol (MZD), sibutramina (SIB) e fluoxetina (FXT) na perda de peso ($n=174$) em relação ao basal durante 1 ano de tratamento.

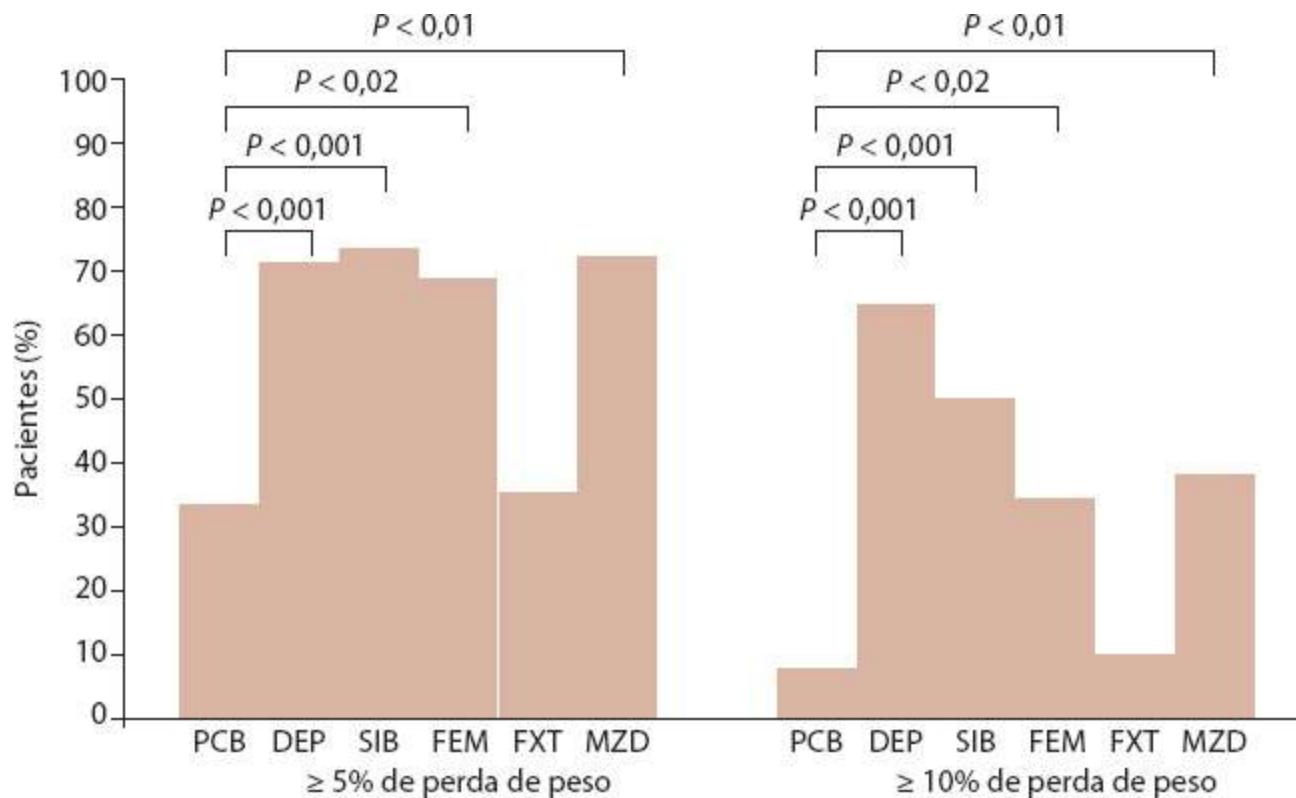


Figura 63.4 Porcentagem de mulheres obesas com perdas de pelo menos 5% ou 10% na semana 52 nos diferentes grupos de tratamento (n=174). PCB: placebo; DEP dietilpropiona; SIB: sibutramina; FEM: femproporex; FXT: fluoxetina; MZD: mazindol.

De acordo com o Consenso Latino-Americano de Obesidade, o uso de medicamentos antiobesidade deve ser prolongado, salientando, entretanto, que os medicamentos catecolaminérgicos ainda não foram avaliados por longos períodos. Na nossa experiência, os medicamentos catecolaminérgicos são eficazes e seguros para pacientes bem selecionados. Representam mais uma boa opção para o tratamento de uma doença muito complexa, devendo ser considerados quando não há resposta adequada ao tratamento com sibutramina e/ou orlistate.

Bibliografia recomendada

- Bray GA. Drug treatment of obesity. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 1999; 13(1):131-48.
- Bray GA. Medications for weight reduction. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008 37:923-42.
- Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC et al. A

randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33(8):857-65.

Colman E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann Intern Med*. 2005; 143:380-5.

Coutinho W. Consenso Latino-americano de Obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43:21-67.

Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000: A review of efficacy and safety. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1814-24.

Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26:262-73.

Halpern A, Mancini MC. Treatment of obesity: an update on antiobesity medications. *Obes Rev*. 2003; 4:25-42.

Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman L *et al*. Meta-analysis: Pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005; 142(7):532-46.

Musshoff F. Illegal or legitimate use? Precursor compounds to amphetamine and methamphetamine. *Drug Metab Rev*. 2000; 32(1):15-44.

Suplicy H, Boguszewski CL, Santos CMC, Figueiredo MD, Cunha DR, Radominski J *et al*. A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. *Int J Obesity*. 2014; 38:1097-103.

Sibutramina

Walmir Coutinho

Introdução

Os tratamentos para a obesidade baseados apenas em dieta e exercício físico frequentemente falham em proporcionar perda de peso adequada ou sua manutenção. Apesar de os recursos farmacológicos terem sido desenvolvidos há várias décadas, o número de agentes disponíveis para o tratamento da obesidade é ainda muito limitado. Dentre esses agentes, 2 estão atualmente aprovados para uso no Brasil: a sibutramina e o orlistate.

A sibutramina é o único agente antiobesidade de ação central disponível para o tratamento a longo prazo. Vários estudos clínicos controlados com placebo demonstraram tratar-se de um agente seguro e bem tolerado, com um nível de eficácia compatível com o preconizado por todos os consensos e diretrizes sobre obesidade.

Além de sua eficácia no tratamento da obesidade simples, a sibutramina foi testada em pacientes com diversas condições clínicas associadas, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial (HA) e transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP).

Papel da sibutramina no tratamento da obesidade

A mudança de estilo de vida é a base de todo tratamento de obesidade, seja ele farmacológico ou não. Wadden *et al.* demonstraram que a eficácia dos tratamentos farmacológicos depende, em grande parte, da intensidade do plano de mudança de estilo de vida empregado. Um programa de controle de peso eficaz deve incluir um planejamento de atividade física bem estruturado, terapia cognitivo-comportamental (TCC), suporte psicológico, tratamento concomitante das doenças associadas e

seguimento a longo prazo. O uso de qualquer agente farmacológico como terapia coadjuvante para controle do peso é recomendado por todos os consensos e diretrizes mais relevantes para os pacientes que tenham um índice de massa corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$ e não consigam uma perda de peso satisfatória com dieta e exercício apenas. Na presença de doenças associadas, como DM2, HA ou dislipidemia, o ponto de corte para tratamento farmacológico deve ser reduzido para 27 kg/m^2 de acordo com as bulas destes medicamentos ou 25 kg/m^2 , conforme recomendado em diversos consensos e diretrizes.

Características farmacológicas

A sibutramina é um inibidor de recaptação de serotonina e norepinefrina. Ao contrário dos anorexígenos catecolaminérgicos, seu efeito principal sobre a regulação da ingestão de alimentos parece estar relacionado muito mais a um aumento da saciedade e prolongamento dessa sensação do que a um efeito direto de supressão da fome. Considerando essa característica farmacológica distinta, a sibutramina dever ser classificada como agente sacietógeno, e não anorexígeno.

Apesar de exercer importante ação termogênica em roedores, os estudos em humanos não demonstraram aumento significativo do gasto calórico, sugerindo apenas evitar a redução do gasto energético que se segue à perda de peso.

A sibutramina foi inicialmente avaliada em diversos estudos controlados com placebo, e demonstrou perda de peso clinicamente significativa. Nos estudos com duração entre 16 e 52 semanas, a perda de peso média variou entre 3,4 kg e 6,0 kg, se comparada com o placebo. A pressão arterial (PA) sistólica e diastólica variou desde pequenas diminuições a pequenas elevações. A glicemia de jejum (GJ) e a hemoglobina glicada diminuíram significativamente nos pacientes tratados com sibutramina (Figura 64.1).

Discretas elevações de frequência cardíaca foram relatadas, com média próxima a 4 bpm.

Uma média de 4,5 kg de redução ponderal foi observada em comparação com o placebo em 1 ano. Os pacientes tratados com sibutramina tiveram de 20 a 30% mais probabilidade de perder pelo menos 5% do seu peso inicial em relação aos pacientes dos grupos placebo. O principal estudo a avaliar a eficácia e a segurança da

sibutramina antes do estudo SCOUT foi desenhado para testar sua eficácia na manutenção da perda de peso. Depois de um período de simples-cego em que todos os pacientes receberam sibutramina, os participantes foram randomizados para placebo ou sibutramina, em doses tituladas a critério do pesquisador de 10 mg até 20 mg. O estudo recebeu o acrônimo de STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) e demonstrou maior manutenção de peso entre os pacientes que usaram sibutramina em comparação com o placebo. A Figura 64.2 mostra a perda de peso no estudo STORM.

Outros estudos avaliaram a eficácia da sibutramina em subgrupos específicos de pacientes com obesidade. Entre adolescentes, alguns ensaios clínicos com número reduzido de pacientes sugeriram que também em adolescentes o medicamento poderia ser eficaz e bem tolerado, levando à redução significativa do IMC. Um estudo maior é multicêntrico, coordenado por Berkowitz *et al.*, incluiu 368 adolescentes tratados com sibutramina em doses que podiam ser tituladas até 15 mg durante 1 ano, confirmando uma redução estatisticamente significativa no IMC e no peso corporal em favor do grupo randomizado à sibutramina. Foram descritas discretas elevações de pressão arterial e frequência cardíaca, semelhantes às previamente observadas em adultos.

A eficácia da sibutramina no tratamento de pacientes obesos com compulsão alimentar foi também avaliada em estudos clínicos controlados, tendo resultados positivos para desfechos pré-especificados, como peso corporal, frequência de episódios de compulsão alimentar e melhora de sintomas psiquiátricos.

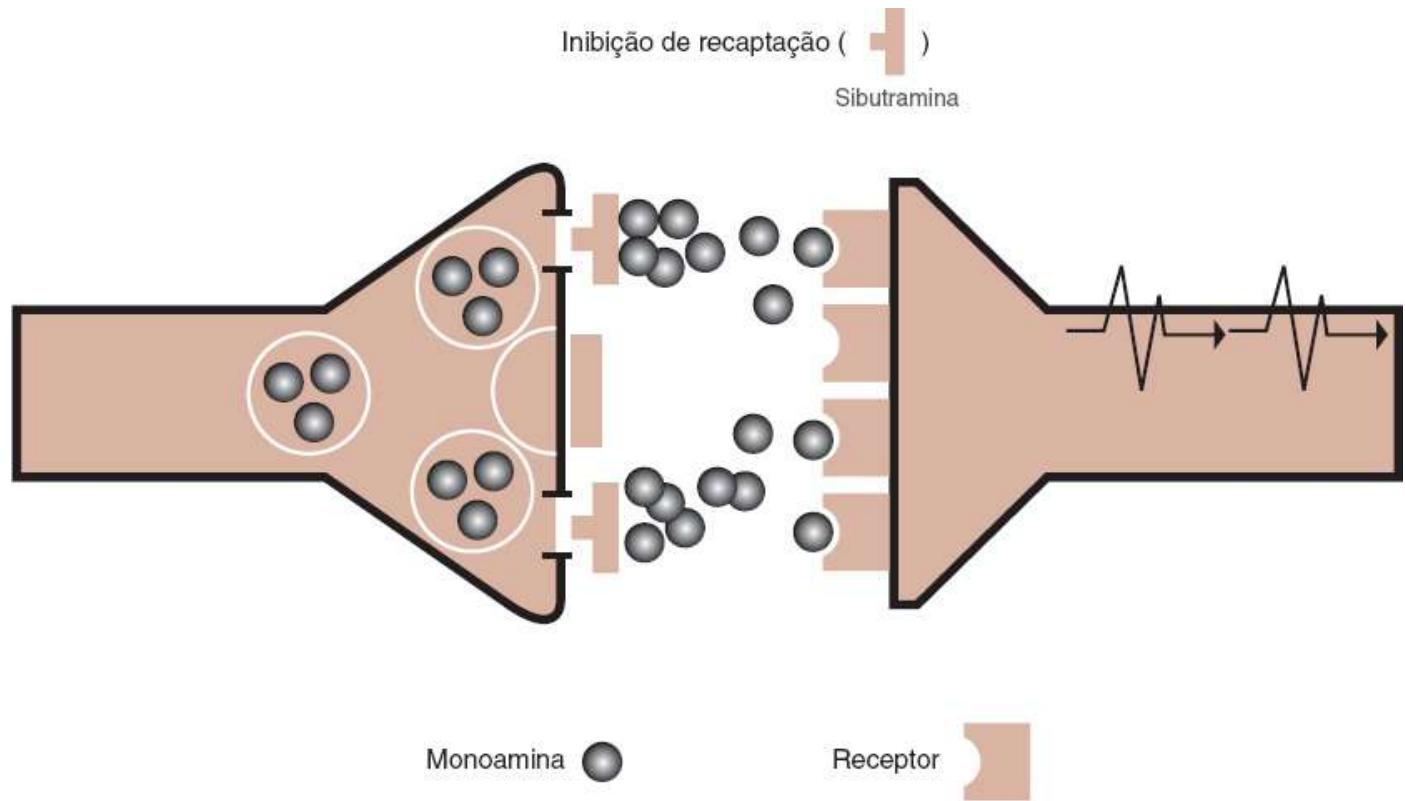


Figura 64.1 Sibutramina – mecanismo de ação.

Segurança cardiovascular e o estudo SCOUT

A partir de preocupações originadas pela discreta elevação da frequência cardíaca e da PA com a sibutramina, a agência regulatória europeia (EMEA) solicitou à empresa farmacêutica detentora da licença que patrocinasse um estudo de desfechos cardiovasculares para determinar a segurança do medicamento. Foi planejado e conduzido então o estudo SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial). A Figura 64.3 mostra a distribuição dos centros participantes e a Figura 64.4 demonstra de forma esquemática o desenho do estudo.

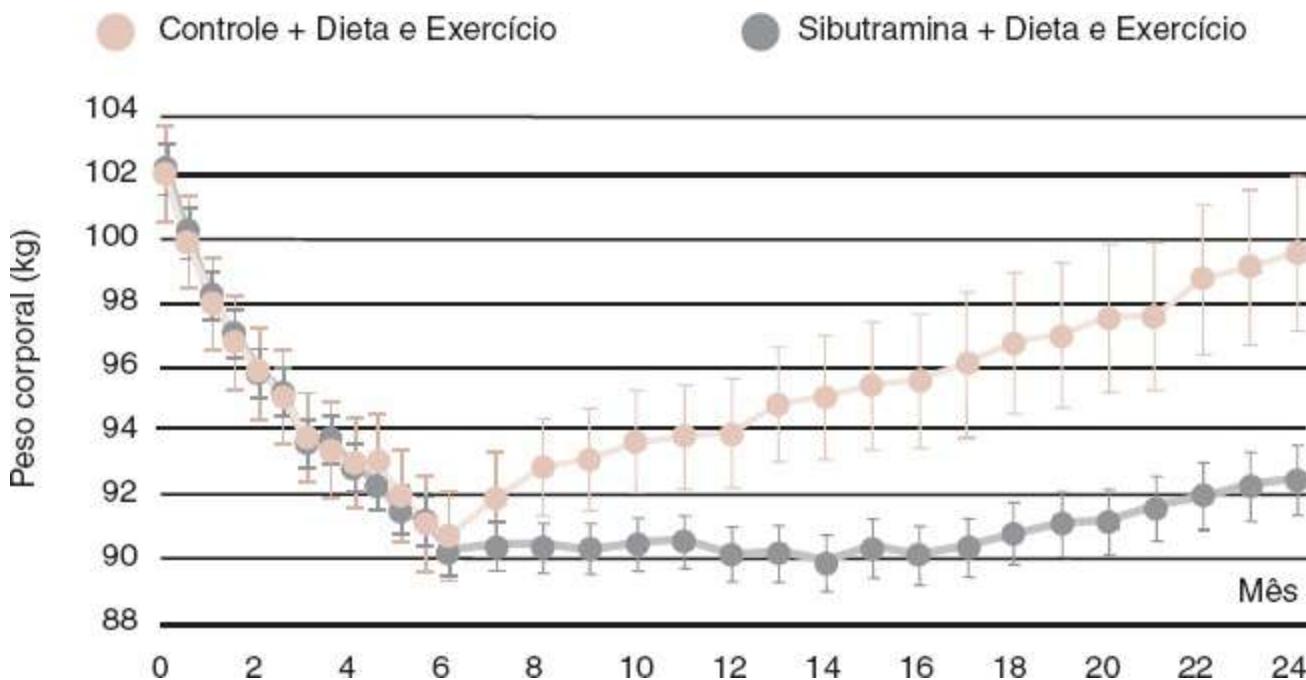


Figura 64.2 Perda de peso e manutenção no estudo STORM. Adaptada de James et al., 2000.

Dados de farmacovigilância e preliminares do estudo SCOUT sugeriram que, en pacientes previamente hipertensos, a PA é reduzida por um efeito direto da sibutramina, apesar de haver discreta elevação da frequência cardíaca. A explicação mecânica para esse efeito estaria relacionada com uma predominância nesses pacientes hipertensos do efeito central de bloqueio alfa-adrenérgico, do tipo clonidina, exercido pela sibutramina. Além disso, os dados preliminares do estudo SCOUT, relativos ao período monocego inicial chamado de *lead-in*, sugeriram um perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao descrito em pacientes de baixo risco.

Pela distribuição equilibrada de gêneros observada no estudo SCOUT, incomum em estudos de obesidade, quase sempre marcados por forte predominância do gênero feminino, foi possível comparar o resultado entre os 2 gêneros no período de *lead-in*, tendo sido relatadas reduções similares no peso corporal e na circunferência de cintura (CC) para homens e mulheres.

Número de centros: ~ 300 centros em 16 países

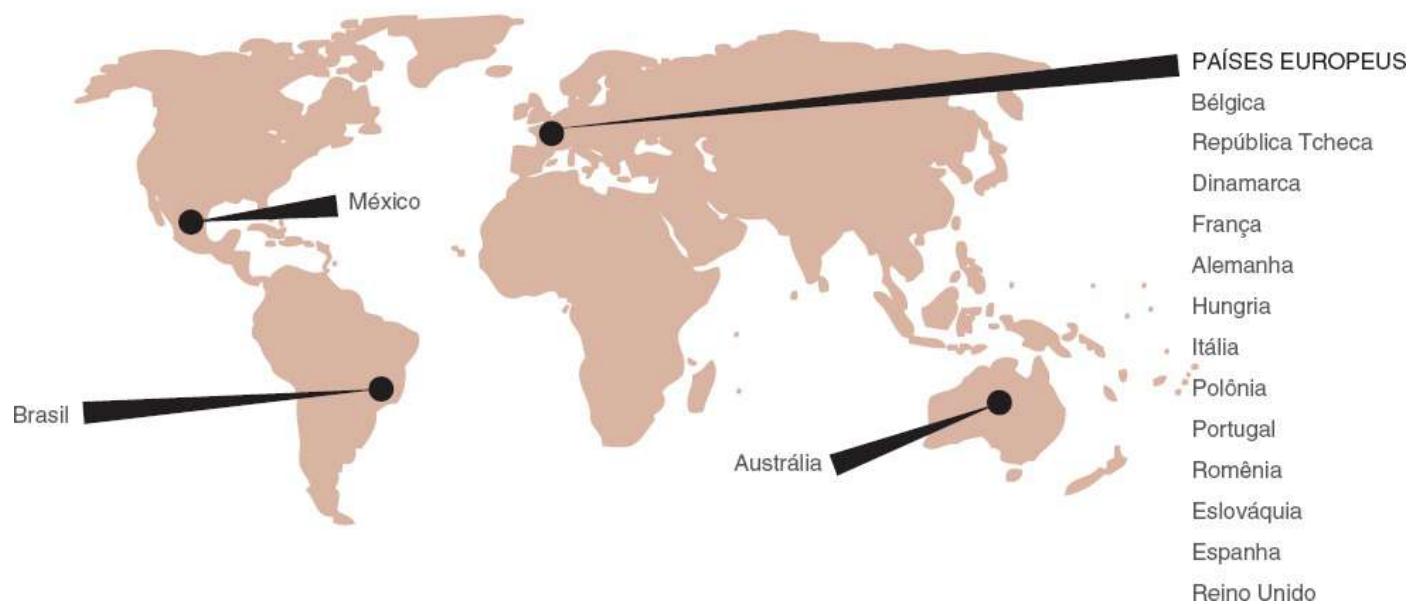


Figura 64.3 Distribuição de centros participantes no estudo SCOUT. Adaptada de James *et al.*, 2005.

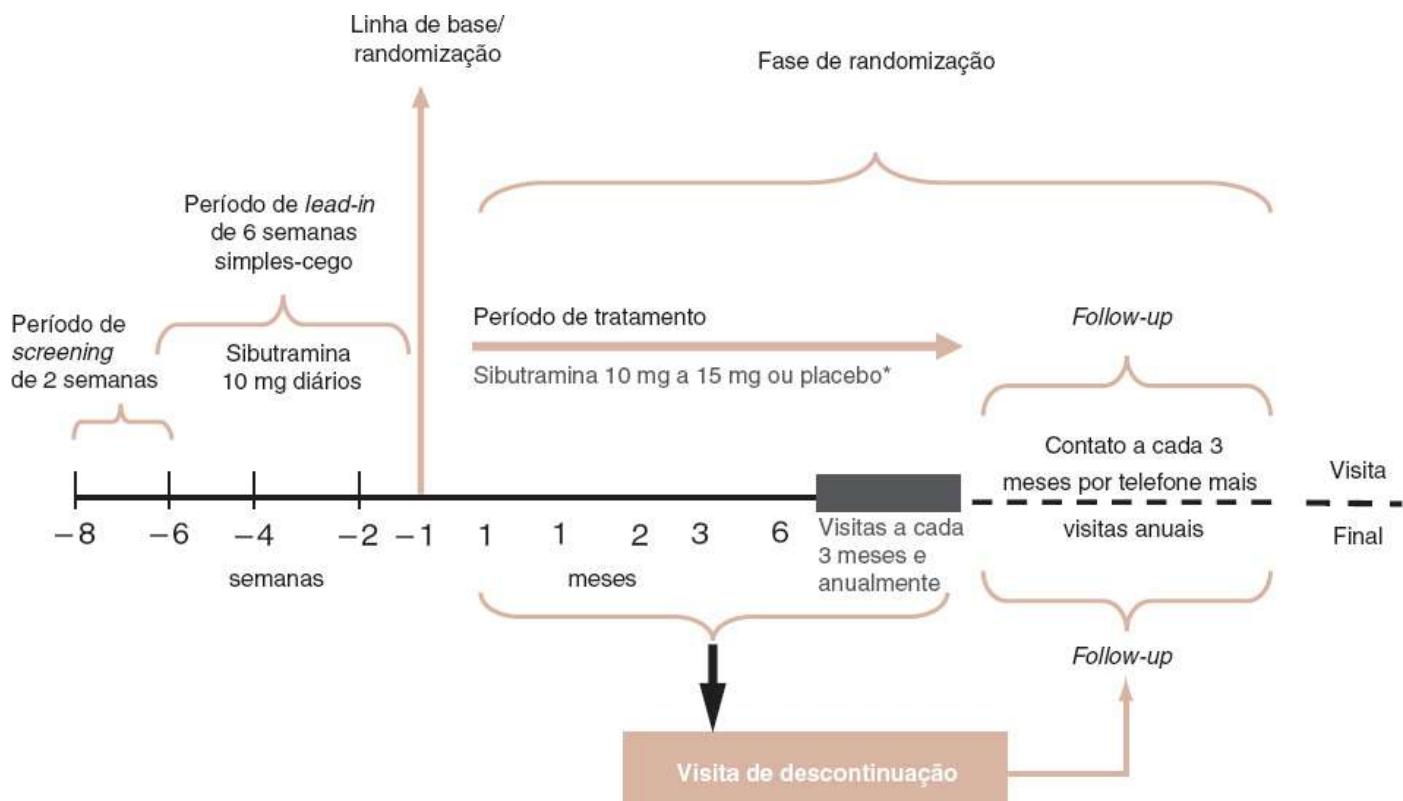


Figura 64.4 O desenho do SCOUT. *Doses tituladas a critério do pesquisador de 10

até 15 mg.

Os resultados finais da fase de randomização do estudo SCOUT foram publicados em 2010. A sibutramina associou-se a um aumento de risco para eventos cardiovasculares não fatais, como acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) quando comparada com o placebo (11,4% no grupo sibutramina e 10% no grupo placebo). Esses resultados preliminares levaram o comitê de produtos medicinais para uso humano (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) a recomendar a suspensão da autorização para comercializar produtos contendo sibutramina a partir de janeiro de 2010 na Europa.

Já a agência reguladora norte-americana Food and Drug Administration (FDA) solicitou que os profissionais de saúde fossem notificados sobre esse aumento de risco de eventos cardiovasculares em pacientes com história de doença cardiovascular (DCV) em uso prolongado de sibutramina. Transcorridos alguns meses após esta primeira decisão, reuniram-se com representantes da empresa que detinha a patente do medicamento e ficou acordado que seria suspensa sua comercialização. A empresa decidiu então retirar o produto do mercado em nível global. Como a patente já estava expirada no Brasil, a sibutramina foi mantida em nosso mercado, mediante um conjunto de medidas adotadas pela Anvisa para um controle mais estrito de sua prescrição.

Diversas considerações embasaram tal decisão da Anvisa. A população do estudo SCOUT é completamente distinta daquela contemplada na bula do medicamento desde que a sibutramina foi lançada no mercado. A média de idade é bem mais elevada, assim como o risco cardiovascular (RCV). A maneira de utilização também diferiu da prática clínica adotada. No estudo SCOUT, os pacientes continuaram utilizando o medicamento por vários anos, mesmo na ausência de perda de peso, enquanto a recomendação usual é de não prolongar seu uso em pacientes não respondedores.

Algumas análises *post-hoc* foram publicadas tentando elucidar os mecanismos envolvidos com a redução de risco de desfechos pela perda de peso e pelo aumento de desfechos cardiovasculares associado à sibutramina.

Quando se analisou o impacto da perda de peso sobre o risco de desfechos cardiovasculares, verificou-se que, para cada quilo de peso perdido reduzia-se em 0,8% o risco absoluto de desfechos cardiovasculares. Isso equivale a dizer,

teoricamente, que um paciente que perdesse pelo menos 2 kg de peso já teria uma redução de risco que superaria o aumento de risco decorrente do uso da sibutramina.

Em recente análise do estudo SCOUT, observou-se que perda de peso e redução da pressão arterial modestas se associaram a menor incidência de desfechos cardiovasculares, mas a combinação de grande perda de peso e rápida redução de pressão arterial se mostrou prejudicial para esta população idosa e com doença cardiovascular.

Em análise posterior, não foi encontrada correlação entre frequência cardíaca e desfechos cardiovasculares.

Farmacoeconomia

Algumas revisões sistemáticas de estudos sobre custo-efetividade de tratamento da obesidade indicaram que a sibutramina tem custo-efetividade favorável, especialmente quando se utilizam os critérios recomendados em bula, interrompendo-se o uso do medicamento quando perda de peso satisfatória não é alcançada.

Bibliografia recomendada

Abbott Laboratories. Drug Information Package for: Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) Study.

Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. Long-term maintenance of weight loss after a very low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med.* 1999; 106:179-84.

Appolinario JC, Bacaltchuk J, Sichieri R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C, Zanella MT, Coutinho W. A randomized, double blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Archives of General Psychiatry.* 2003; 60:1109-16.

Bauer C, Fischer A, Keller U. Effect of sibutramine and of cognitive-behavioural weight loss therapy in obesity and subclinical binge eating disorder. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2006; 8:289-95.

Berkowitz RI, Fujikova K, Daniels SR, Hopping AG, Owen S, Perry A *et al.* Effects of sibutramine treatment in obese adolescents. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine.* 2006; 145:81-90.

Berkowitz RL, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL. Behavior therapy and

- sibutramine for the treatment of adolescent obesity. A randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association. 2003; 289:1805-12.
- Birkenfeld A, Schroeder C, Boschman M, Tank J, Franke G, Luft FC *et al.* Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation. Circulation. 2002; 106:2459-65.
- Corrêa LL, Platt MW, Carraro L, Moreira RO, Faria Júnior R, Godoy-Matos A, Meirelles RM, Póvoa LC, Appolinário JC, Coutinho WF. Evaluation of the sibutramine effect on satiety with a visual analogue scale in obese adolescents. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005; 49(2):286-90.
- Coutinho WF. The obese older female patient: CV risk and the SCOUT study. Int Obes. 2007; 31(Suppl 2): S26-32.
- Coutinho WF, Cabral MD. A farmacoterapia da obesidade nos consensos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2000; 44(1):91-4.
- Finer N. Executive Steering Committee of the Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial. Withdrawal of sibutramine. Editorial is judgment in advance of the facts. BMJ 2010; 340:c1346.
- Follow-Up to the November 2009 Early Communication about an Ongoing Safety Review of Sibutramine, Marketed as Meridia. Disponível em <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204540.htm>. Acesso em: 04/06/2010.
- Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, Oliveira J, Guedes EP, Mattos L, Rangel C, Moreira RO, Coutinho W, Appolinario JC. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005; 90:1460-5.
- Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999; 23(10):1016-24.
- Hauner H, Meier M, Wendland G, Kurscheid T, Lauterback KW. Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: the S.A.T. study [Abstract]. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000; 24:S100.
- James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner *et al.* Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet. 2000; 356(9248):2119-25.
- James WPT, Caterson ID, Coutinho W *et al.* Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med 2010;363:905-17.
- Jordan J, Scholze J, Matiba B, Wirth A, Hauner H, Sharma AM. Influence of

sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. *Int J Obes*. 2005; 29:509-16.

Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttorp N, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-analysis: Pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005; 142:532-46.

Liu YL, Connoley IP, Harrison J, Heal DJ, Stock MJ. Comparison of the thermogenic and hypophagic effects of sibutramine's metabolite 2 and other monoamine reuptake inhibitors. *Eur J Pharmacol*. 2002; 452(1):49-56.

Liu YL, Heal DJ, Stock MJ. Mechanism of the thermogenic effect of Metabolite 2 (BT 54 505), a major pharmacologically active metabolite of the novel antiobesity drug, sibutramine. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(9):1245-53.

Maggioni AP, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Gaal LV, Sharma AM, Torp-Pedersen C, Bacher P, Shepherd G, Sun R, James P. Tolerability of sibutramine during a 6-week treatment period in high-risk patients with cardiovascular disease and/or diabetes: a preliminary analysis of the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) Trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008; 52(5):393-402.

McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston Kt al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2185-91.

McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care*. 2003; 26:125-31.

MERIDIA© (sibutramine hydrochloride monohydrate) Capsules CS-IV. Disponível em <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDugInfo.cfm?archived=7021>. Acessado em: 17/07/2010.

Milano W, Petrella C, Casella A, Capasso A, Carrino S, Milano L. Use of sibutramine, an inhibitor of the reuptake of serotonin and noradrenaline, in the treatment of binge eating disorder: a placebo-controlled study. *Advances in Therapy*. 2005; 22:25-31.

Mitchell JE, Gosnell BA, Roerig JL, de Zwaan M, Wonderlich SA, Crosby RI, Burgard MA, Wambach BN. Effects of sibutramine on binge eating, hunger, and fullness in a laboratory human feeding paradigm. *Obes Res*. 2003; 11(5):599-602.

National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. *Obes Res*. 1998; 6(Suppl 2):S1-S209S.

Neovius M, Narbro K. Cost-effectiveness of pharmacological antiobesity treatments: a systematic review. *Int J Obes*. 2008; 32(12):1752-63.

Reisler G, Tauber T, Afriat R, Bortnik O, Goldman M. Sibutramine as an adjuvant therapy in adolescents suffering from morbid obesity. Israel Medical Association Journal. 2006; 8:30-2.

Seimon RV, Espinoza D, Finer N, James WP, Legler UF, Coutinho W, Sharma AM, van Gaal L, Maggioni AP, Sweeting A, Torp-Pedersen C, Gebski V, Caterson ID. Changes in body weight and pulse: outcome events in overweight and obese subjects with cardiovascular disease in the SCOUT trial. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Dec 18.

Seimon RV, Espinoza D, Ivers L, Gebski V, Finer N, Legler UF, Sharma AM, James WP, Coutinho W, Caterson ID. Changes in body weight and blood pressure: paradoxical outcome events in overweight and obese subjects with cardiovascular disease. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Sep;38(9):1165-71.

Sharma AM, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, van Gaal L, Maggioni AP, Torp Pedersen C, Bacher HP, Shepherd GM, James WP. Blood pressure change associated with sibutramine and weight management – an analysis of the 6-week leading period of the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) Trial. *Diabete Obesity and Metabolism*. 2009; 11(3):239-50.

Smith IG, Goulder MA. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract*. 2001; 50:505-12.

Thomas A, Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, Hesson LA, Osei SY, Kaplan R, Stunkard AJ. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med*. 2005; 353:2111-20.

Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, Finer N, van Gaal L, Maggioni A, Sharma A, Brisco W, Deaton R, Shepherd G, James P. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J*. 2007; 28(23):2915-23.

Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg C. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2001; 161:218-27.

Williams G. Withdrawal of sibutramine in Europe. *BMJ*. 2010; 340:c824.

Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286:1331-9.

Orlistate no Tratamento da Obesidade

Henrique de Lacerda Suplicy e Priscilla Rizental Coutinho

Introdução

A obesidade é reconhecida, atualmente, como uma doença crônica, de etiologia multifatorial e de difícil manejo. Múltiplas abordagens e terapias medicamentosas são necessárias para se alcançar resultados satisfatórios no controle do peso.

A ingestão excessiva de gordura tem-se mostrado um fator importante na crescente incidência da obesidade. A gordura é o macronutriente com a mais alta densidade de energia (9 kcal/g) e, apesar da recomendação das diretrizes dietéticas de que as gorduras devam compor cerca de 30% do valor calórico total (VCT) da dieta, na maioria das sociedades, o consumo deste nutriente perfaz mais de 40% do VCT.

A dieta e a atividade física, fundamentais ao controle do peso, geralmente falham em manter a perda de peso a longo prazo e a influência da composição energética da alimentação tem sido crucial na determinação de bons resultados.

Sabe-se que perdas da ordem de 5 a 10% de peso corporal reduzem significativamente as comorbidades associadas à obesidade, como hipertensão arterial (HA), diabetes *mellitus* (DM), resistência insulínica (RI), doenças cardiovasculares (DCV) e síndrome metabólica (SM).

No âmbito da intervenção farmacológica dispomos de poucas opções terapêuticas, resultados limitados e problemas com segurança.

O orlistate é um agente antiobesidade com ação não sistêmica e que atua reduzindo a absorção de gordura da dieta no trato gastrintestinal. Foi desenvolvido a partir de uma pesquisa sobre microrganismos que apresentavam atividade inibitória sobre a

lipase gastrintestinal e a descoberta da lipstatina, um composto produzido pelo *Streptomyces toxitricini* deu origem ao fármaco, que foi sintetizado como um derivado mais estável, parcialmente hidrogenado, denominado, inicialmente, tetra-hidrolipstatina (Figura 65.1).

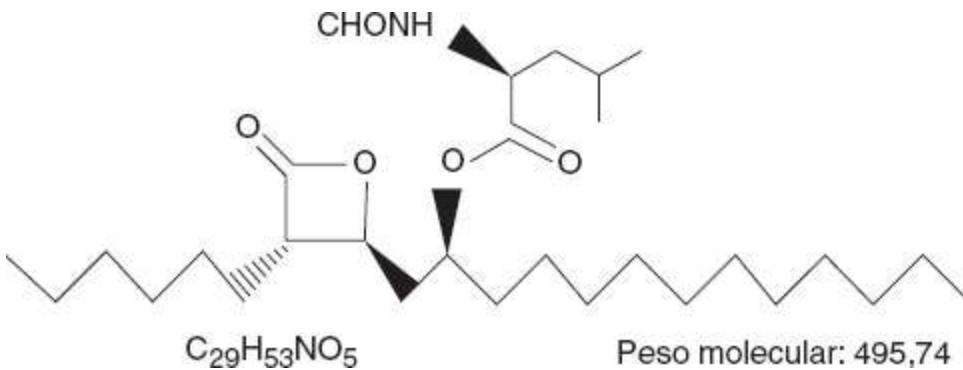


Figura 65.1 Estrutura química do orlistate. Adaptada com autorização de Roche Farmacêutica.

No processo de digestão de gorduras, as lipases gastrintestinais ligam-se aos triglicerídos (TG) da dieta promovendo a quebra destes a ácidos graxos (AG) e monoglycerídios que serão, então, absorvidos pela mucosa intestinal. A semelhança estrutural do orlistate com os TG possibilita que este fármaco se ligue às enzimas digestivas (lipases), impedindo a quebra destas gorduras, o que reduz em 30% a absorção dos TG, acarretando, portanto, um déficit calórico (Figura 65.2).

O orlistate não atua em outras enzimas do trato gastrintestinal e, por isso, não interfere na absorção de outros nutrientes. Deve ser utilizado durante ou até uma hora após as refeições, período em que ocorre a secreção das lipases intestinais, e seu efeito é máximo quando utilizado na dose de 120 mg 3 vezes/dia, nas principais refeições (Figura 65.3). Sua absorção sistêmica é mínima, perfazendo 1% da dose total, estando sua ação principal restrita ao trato gastrintestinal. Após sua descontinuação, a atividade da lipase é rapidamente restabelecida em razão da secreção contínua de enzimas digestivas.

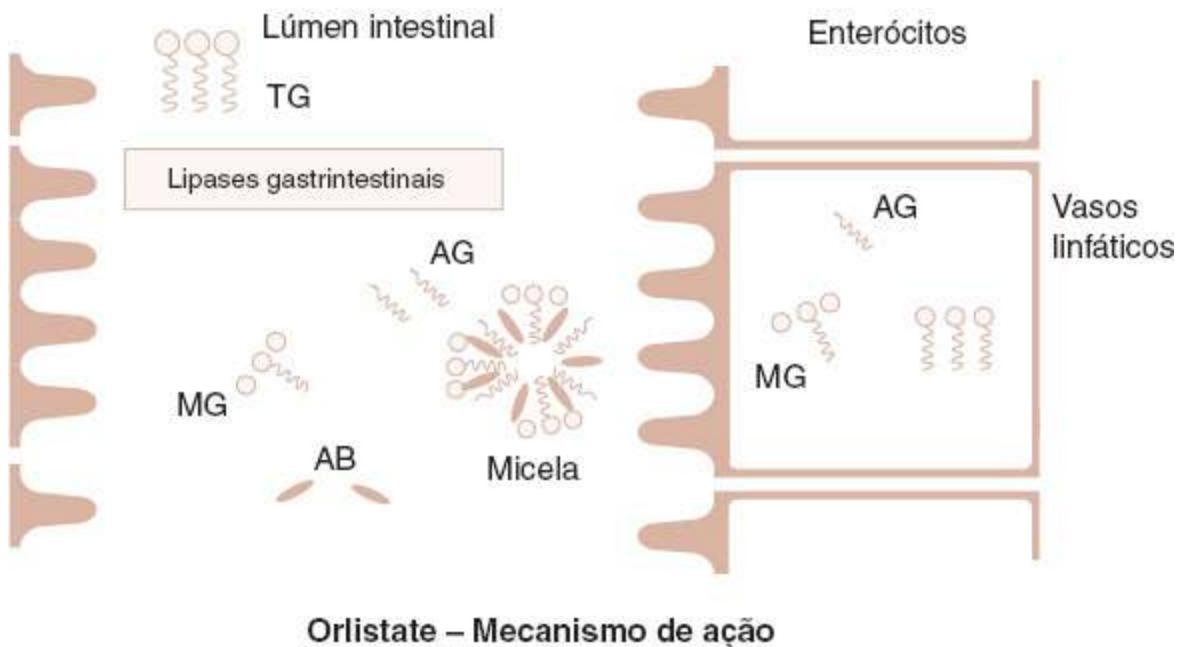
Os principais efeitos colaterais deste medicamento advêm da existência de gordura não digerida no intestino, que pode ocasionar evacuações oleosas, flatulência com perdas oleosas, urgência para evacuar, aumento das evacuações e, em raros casos, incontinência fecal. Estes efeitos se correlacionam diretamente ao conteúdo de gordura

alimentar, sendo minimizados em dietas hipolipídicas. Independentemente da quantidade de gordura alimentar, a porcentagem de gordura excretada nas fezes mantém-se inalterada, aproximadamente 30% do total ingerido.

O perfil de tolerabilidade e segurança de orlistate foi verificado, inicialmente, em estudos de fase 1 a 3, nos quais 2.153 pacientes receberam orlistate por pelo menos 1 ano, e 884 por mais de 2 anos. Os eventos adversos estão limitados ao trato gastrintestinal e, em geral, são leves e limitados pelo total de gordura ingerida. Os níveis de vitaminas lipossolúveis e de betacaroteno permaneceram dentro dos limites de normalidade durante o período de tratamento de 2 anos. Os pacientes devem ser orientados a manter uma dieta rica em frutas e vegetais, e a prescrição de suplementos com vitaminas A, D, E e K pode ser considerada de acordo com a duração do tratamento previsto, devendo ocorrer sempre duas horas antes ou após a administração do fármaco.

Os ácidos biliares podem ser tóxicos para a mucosa do cólon e ter implicações no desenvolvimento de câncer intestinal. Os estudos com doses terapêuticas de orlistate detectaram uma quantidade reduzida de ácidos biliares nas fezes e o uso do fármaco não se correlacionou a risco de neoplasia. O perfil de interação medicamentosa de orlistate foi estudado com substâncias frequentemente utilizadas por pacientes obesos.

Fisiologia da absorção de gordura



Orlistate – Mecanismo de ação

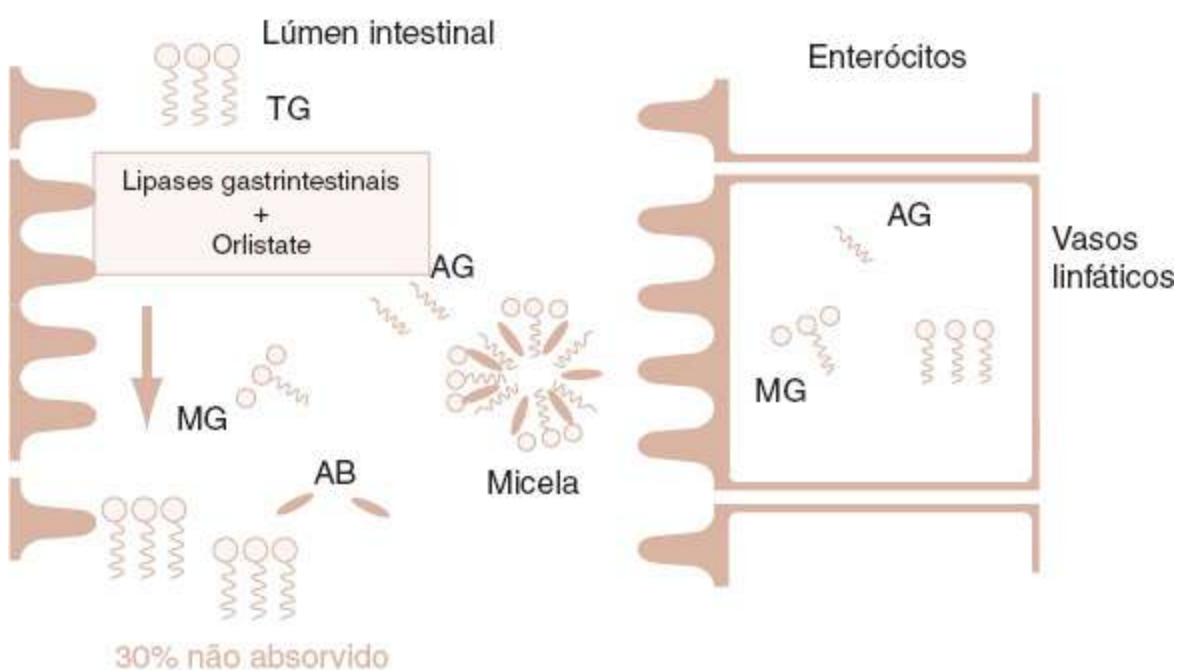


Figura 65.2 Mecanismo de ação do orlistate. TG: triglycerídios; AG: ácidos graxos MG: monoglycerídios; AB: ácidos biliares. Adaptada com autorização de Roche Farmacêutica.

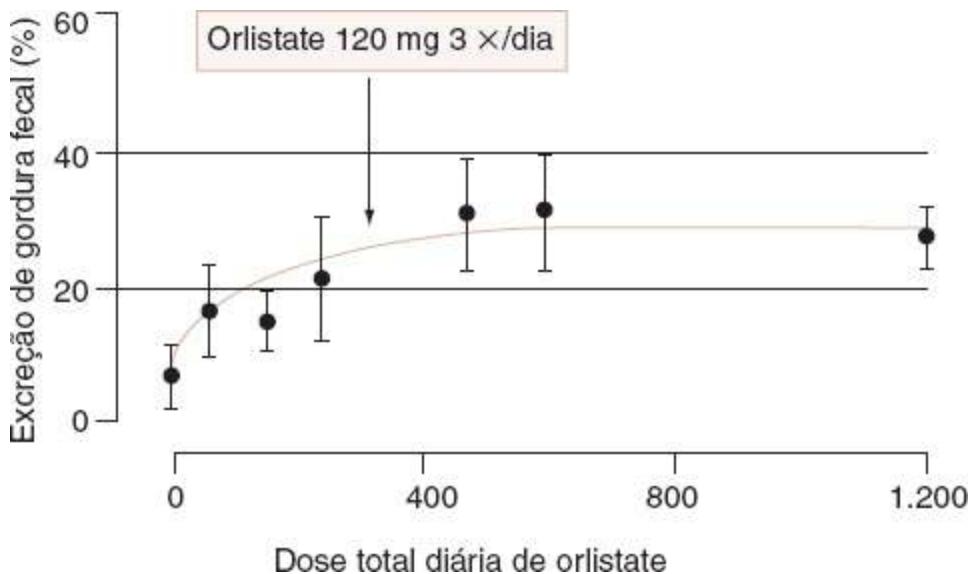


Figura 65.3 Relação da dose de orlistate com a inibição da absorção de gordura da dieta. Adaptada com autorização de Roche Farmacêutica.

Nenhuma interação clinicamente significativa foi constatada na associação a digoxina, fenitoína, varfarina, gliburida, anti-hipertensivos e contraceptivos orais.

Este medicamento está aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso em adolescentes entre 12 e 18 anos de idade que apresentem 2 desvios acima do percentil 95 de peso para idade e sexo. A dose terapêutica é a usual, de 360 mg/dia, e a reposição de vitaminas lipossolúveis é recomendada.

Orlistate e perda de peso

Diversos estudos avaliaram a eficácia de orlistate na perda de peso, comparando o fármaco com placebo em grupos de pacientes obesos e com sobrepeso submetidos a dietas hipocalóricas.

Os estudos clínicos iniciais de fase 3, realizados com o fármaco, incluíram um total de 4.230 pacientes obesos (índice de massa corporal [IMC] 28 a 43 kg/m²) que foram avaliados em 7 estudos. Estes tiveram duração de 1 a 2 anos e os pacientes foram acompanhados mensalmente, orientados em relação a mudanças de estilo de vida e submetidos à restrição calórica de 500 a 800 kcal/dia no primeiro ano, seguida de dieta isocalórica (restrição de 200 a 300 kcal/dia) no ano seguinte. Foi realizada metanálise dos dados obtidos da população que completou os estudos com pelo menos 52 ou 104

semanas de tratamento.

Os dados mais relevantes desta metanálise mostram que o grupo que recebeu orlistate 3 vezes/dia perdeu peso mais rapidamente que o grupo placebo. Após 28 semanas de tratamento, o grupo placebo deixou de perder peso e muitos passaram a recuperar o peso perdido, enquanto no grupo do fármaco a perda de peso se estendeu até 36 semanas, aproximadamente, e tendeu a se estabilizar. Após 1 ano de tratamento, a perda média de peso nos estudos foi de 10,2% com orlistate *versus* 6,1% com placebo; uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Figura 65.4).

Metanálise recente e abrangente realizada por Rucker *et al.*, para avaliar a eficácia de fármacos no tratamento da obesidade, incluiu 30 ensaios clínicos controlados com placebo que tiveram de 1 a 4 anos de duração. Destes, 16 estudos utilizaram o inibidor de lipase, dos quais 14 foram incluídos na análise. Comparado com placebo, o orlistate teve efeito adicional de redução de 2,9 kg (95% intervalo de confiança [IC] 2,5 kg a 3,2 kg) (Tabela 65.1). Efeitos adicionais do fármaco foram: redução da circunferência de cintura, dos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica, diminuição do colesterol total, LDL-colesterol, além de redução de glicemia plasmática de jejum (GJ) e hemoglobina A1c. Não houve mudança nos níveis de TG ou mudança no escore de risco cardiovascular de Framingham, e os níveis de HDL-colesterol diminuiriam discretamente. Os efeitos colaterais típicos do fármaco, como fezes oleosas, urgência fecal e perdas oleosas ocorreram em uma frequência de 15 a 30% na maioria dos estudos, e o percentual de pacientes em tratamento medicamentoso que atingiu perda de peso $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ foi de 21 e 12%, respectivamente (Tabela 65.2).

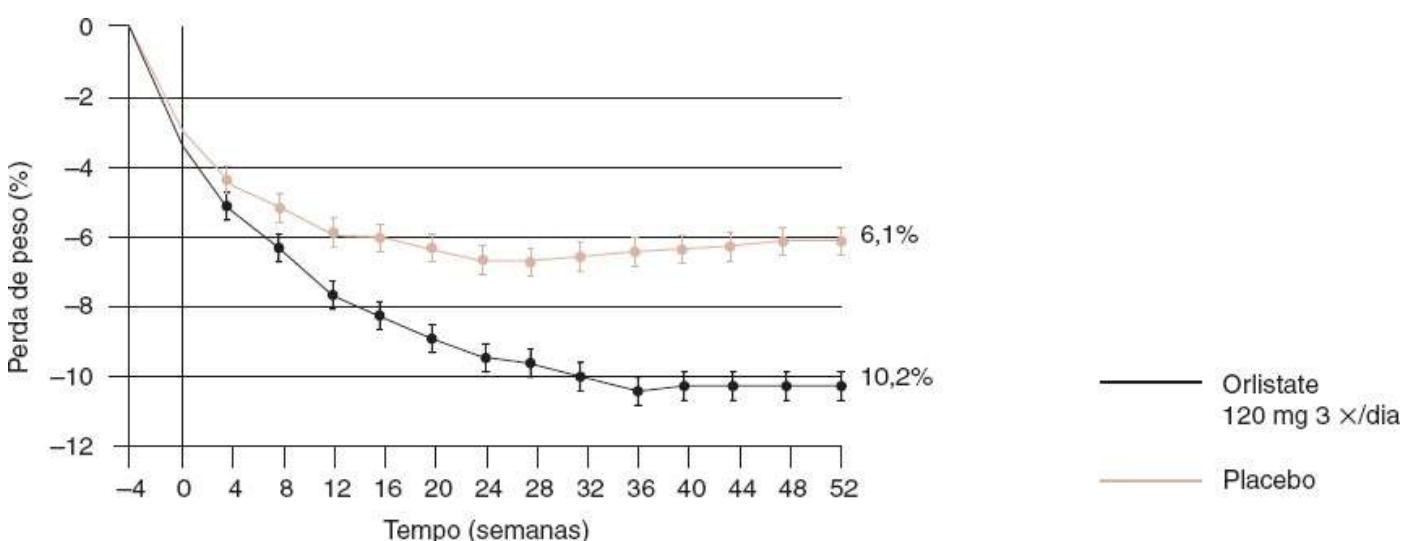
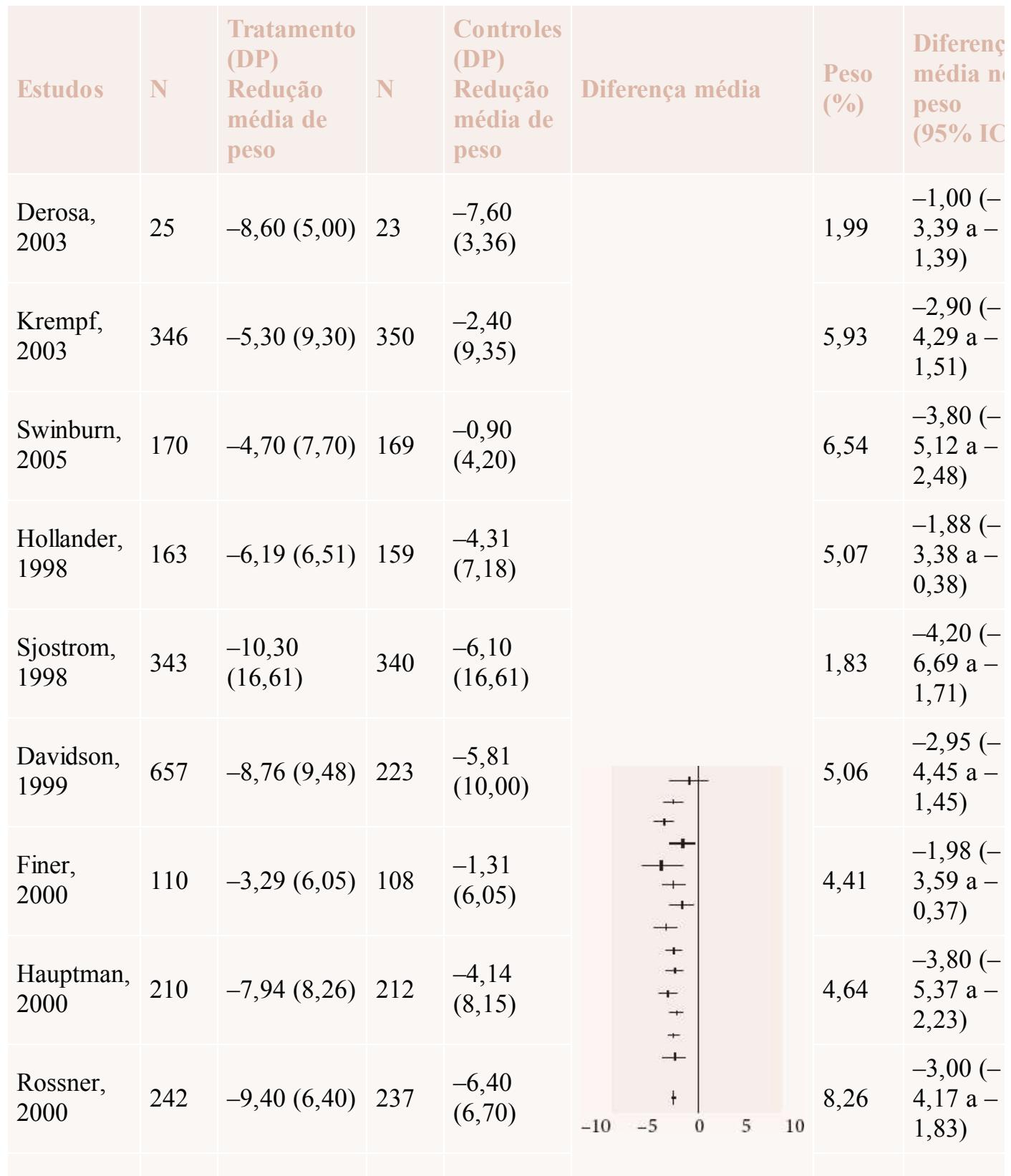


Figura 65.4 Dados de eficácia de um estudo multicêntrico com orlistate (população que concluiu o estudo). Adaptada com autorização de Roche Farmacêutica.

Tabela 65.1 Estudos com orlistate.



Bakris, 2002	267	-5,40 (6,40)	265	-2,70 (6,40)			9,62	-2,70 (- 3,79 a - 1,61)
Broom, 2002	259	-5,80 (8,50)	263	-2,30 (6,40)			6,81	-3,50 (- 4,79 a - 2,21)
Kelley, 2002	266	-3,89 (4,48)	269	-1,27 (4,59)			19,26	-2,62 (- 3,39 a - 1,85)
Miles, 2002	250	-4,70 (4,74)	254	-1,80 (4,78)			16,47	-2,90 (- 3,73 a - 2,07)
XENDOS	1640	-5,80 (24,30)	1637	-3,00 (24,30)			4,11	-2,80 (- 4,46 a - 1,14)
Total (IC 95%)	4.948		4.509		Favorece tratamento	Favorece controle	100,00	-2,87 (- 3,21 para -2,53)

DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; XENDOS: Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects.

Tabela 65.2 Resumo dos resultados dos estudos com orlistate.

Parâmetro	Número de estudos/Tamanho da amostra	Diferença pareada pelo peso ou diferença de risco (ativo menos placebo)/IC 95%
Mudança no peso (kg)	15 (9.833)	-2,87 (-3,21 a -2,53)
Mudança no peso (%)	13 (6.196)	-2,93 (-3,35 a -2,50)
Respondedores de até 5% (diferença absoluta %)	14 (9.389)	0,21* (0,18 a 0,24)
Respondedores de até 10% (diferença absoluta %)	13 (8.857)	0,12* (0,09 a 0,14)
Circunferência de cintura (cm)	9 (4.631)	-2,06 (-2,86 a -1,26)
Índice de massa corporal	3 (1.276)	-1,05 (-1,40 a -0,71)
Pressão arterial sistólica		

(mmHg)	13 (6.965)	-1,52 (-2,19 a -0,86)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	12 (8.322)	-1,38 (-2,03 a -0,74)
Colesterol total (mmol/l)	13 (5.206)	-0,32 (-0,37 a -0,28)
LDL-colesterol (mmol/l)	13 (5.206)	-0,26 (-0,30 a -0,22)
HDL-colesterol HDL (mmol/l)	11 (4.152)	-0,03 (-0,04 a -0,02)
Triglicerídios (mmol/l)	11 (4.456)	-0,03 (-0,12 a 0,07)
Peso nos pacientes com diabetes (%)	5 (1.678)	-2,61 (-3,06 a -2,17)
Peso nos pacientes com diabetes (kg)	4 (1.737)	-2,30 (-3,00 a -1,60)
Glicemia de jejum nos diabéticos (mmol/l)	5 (1.678)	-1,03 (-1,49 a -0,57) (%)
Hemoglobina A1c nos diabéticos	5 (1.678)	-0,38* (-0,59 a -0,18)
Eventos gerais gastrintestinais (%)	14 (8.938)	0,24* (0,20 a 0,29)
Incontinência fecal (%)	4 (1.636)	0,06* (0,05 a 0,08)
Descontinuação por eventos gastrintestinais	12 (5.994)	0,02 (0,01 a 0,03)

*Diferença de risco. Todos os demais resultados representam a diferença pareada pelo peso. Modificada de Rucker *et al.* 2007. HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; IC intervalo de confiança.

Outra metanálise de sete estudos menores, realizada em 2007, comparou agentes antiobesidade com placebo em uma população média de 111 sujeitos por estudo e com média de 7 meses de duração. Um total de 885 pacientes foi incluído na avaliação. Sete estudos compararam sibutramina a orlistate, e 3 compararam os fármacos em monoterapia e em combinação. A redução média de peso foi de 11,7 kg (10,1 a 13,0 kg) para sibutramina e 8 kg (5,5 a 9,5 kg) para orlistate. Na comparação direta dos fármacos, em 4 dos 7 estudos, a sibutramina mostrou-se significativamente mais eficaz na perda de peso, enquanto em 3 estudos a efetividade dos fármacos foi equivalente.

Dos 3 estudos que associaram orlistate e sibutramina, dois mostraram que o uso associado dos fármacos foi significativamente melhor que o tratamento com orlistate isolado ($-10,8 \text{ kg versus } -5,5 \text{ kg}$; $-13,7 \text{ versus } -9,4 \text{ kg}$), mas não melhor do que com a sibutramina isolada ($-10,8 \text{ kg versus } -10,1 \text{ kg}$; $-13,7 \text{ kg versus } -11,7 \text{ kg}$). O estudo que não mostrou benefício na terapia combinada teve uma amostra pequena (34 pacientes) em relação aos demais.

Uma diferença média de 2,2 kg favorecendo a sibutramina foi encontrada na análise dos sete estudos (Figura 65.5). Para uma avaliação mais acurada, dois estudos que incluíram subgrupos de pacientes diabéticos e hipertensos foram separados. Obteve-se redução média ponderal de 3,4 kg favorecendo a sibutramina nos grupos homogêneos entre si, enquanto em 2 estudos não houve diferença entre combinação e sibutramina isolada. É importante salientar que estes últimos 2 estudos não incluíram um braço de orlistate isolado. Nenhuma diferença nas taxas de abandono do estudo foi detectada entre os diferentes grupos de tratamento. Os pacientes diabéticos e hipertensos apresentaram menor resposta à terapia farmacológica para o emagrecimento.

Os estudos que incluíram grandes populações como o XXL, que incluiu 11.131 mulheres e 4.418 homens, o XENDOS, com 3.305 participantes, e o estudo X-PERT que avaliou dois tipos de dietas hipocalóricas associadas ao tratamento com orlistate apresentaram os resultados transpostos na Figura 65.6.

Para o estudo XXL, que teve aproximadamente 7,1 meses de duração, pacientes de ambos os sexos perderam 10,7% do seu peso basal com uso de orlistate, sendo que 87% perderam mais de 5 e 51%, acima de 10% do peso corporal.

O estudo X-PERT avaliou 2 tipos de intervenções dietéticas em 430 pacientes em tratamento com orlistate. Após 1 ano de terapia, os grupos que foram submetidos à restrição calórica de 500 e 1.000 calorias/dia apresentaram, respectivamente, $-11,4 \text{ kg versus } -11,8 \text{ kg}$ ($p = 0,778$). Este estudo concluiu que, independentemente da restrição calórica, houve um benefício clínico significativo na perda de peso com o uso de orlistate.

Orlistate e diabetes mellitus

O maior estudo conduzido com orlistate e controlado com placebo foi o XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects), um estudo prospectivo que

incluiu 3.305 pacientes obesos. O objetivo foi avaliar o efeito a longo prazo do orlistate em combinação com mudanças intensivas no estilo de vida, sobre a progressão para diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e o peso corporal em obesos não diabéticos, com tolerância normal à glicose ou intolerância em um período de 4 anos.

Os pacientes incluídos apresentavam idade de 30 a 60 anos e IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Dieta hipocalórica com redução de 800 kcal, contendo 30% de gordura e até 300 mg de colesterol por dia foi instituída aos participantes. Os pacientes receberam aconselhamento dietético e recomendações de atividade física, e foram acompanhados regularmente, tendo sido submetidos a teste de tolerância à glicose com 75 g a cada 6 meses, a medidas antropométricas a cada 3 meses, e a exames laboratoriais frequentes, incluindo a dosagem de vitaminas lipossolúveis.

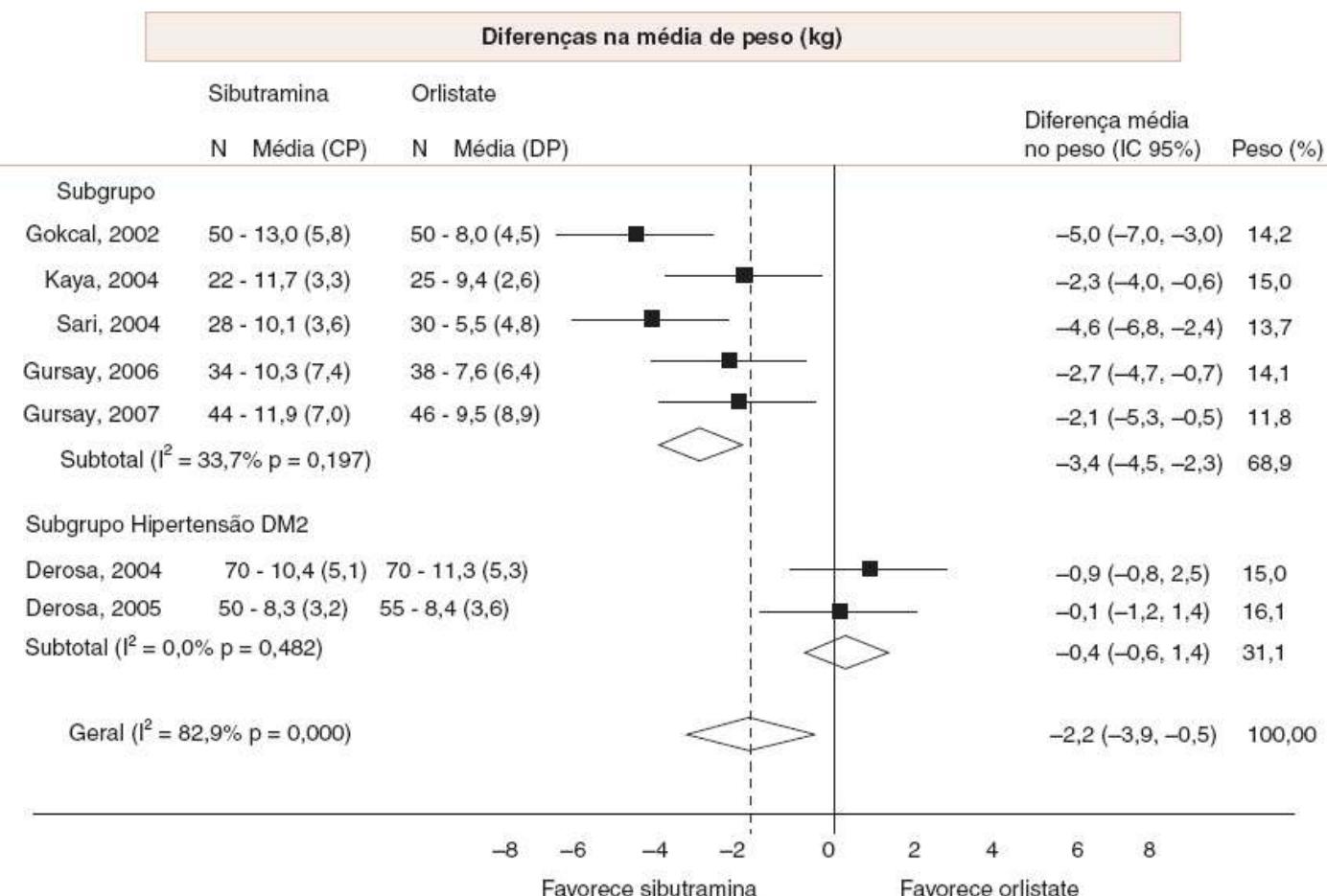


Figura 65.5 Diferença média de perda de peso (kg) entre sibutramina e orlistate estimada por modelo de efeito randômico. Modificada de Neovius *et al.*, 2008. DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança.

A incidência cumulativa de DM2 após 4 anos, em todos os pacientes obesos (intolerantes ou não), foi de 6,2% no grupo orlistate *versus* 9% no grupo placebo, o que correspondeu a uma redução de 37,3% no risco de desenvolver diabetes no grupo que utilizou o fármaco.

Entre os pacientes obesos com intolerância à glicose, o benefício foi mais significativo, com 45% de redução no risco de desenvolvimento de diabetes no grupo tratado com orlistate. A taxa de incidência cumulativa foi de 18,8% para o fármaco *versus* 28,8% para placebo (Figura 65.7).

A perda de peso foi significativamente maior nos pacientes que utilizaram o orlistate: 10,6 *versus* 6,2 kg ($p < 0,001$) em 1 ano e 5,8 *versus* 3,0 kg ao término dos 4 anos ($p < 0,001$); com incremento de 2,7 kg de redução média no grupo tratamento (Figura 65.8).

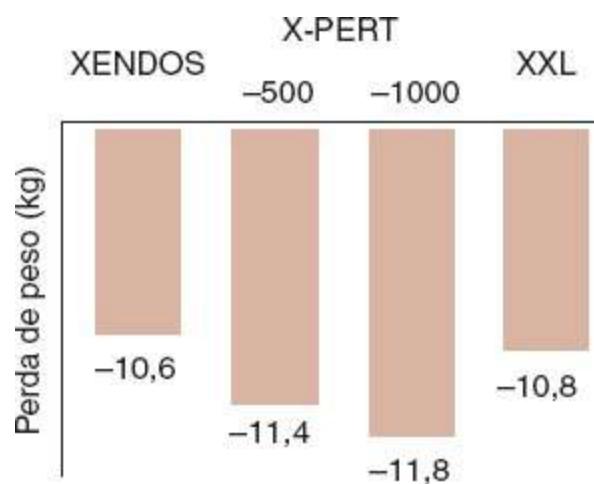


Figura 65.6 Perda de peso em diferentes modelos de estudo clínico com orlistate. Adaptada com autorização de Roche Farmacêutica.

Um número maior de pacientes tratados com orlistate obteve perda de peso \geq a 5 e 10% no primeiro ano do estudo, o que se estendeu até o quarto ano de tratamento.

O estudo demonstrou que a adição de orlistate a mudanças intensivas no estilo de vida reduziu significativamente, no grupo intolerante à glicose, a incidência de DM2. A adição do fármaco resultou em redução de peso significativa em ambos os grupos (intolerantes ou não) e melhorou outros fatores de risco cardiovasculares.

Estudos de prevenção de DM2 em pacientes com intolerância à glicose como c

DPS (Diabetes Prevention Study Group) e o DPP (Diabetes Prevention Program) já haviam demonstrado diminuição na taxa de progressão para a doença com adoção de mudanças intensivas no estilo de vida. Outros estudos de prevenção que incluíram intervenção farmacológica também mostraram benefício adicional na inclusão de fármacos como metformina e glitazona, mas no braço com mudanças intensivas de estilo de vida do estudo DPP, o tratamento medicamentoso com metformina foi menos impactante. Um diferencial no estudo XENDOS foi o fato de que ambos os grupos foram submetidos a mudanças intensivas no estilo de vida e, portanto, o impacto do fármaco pode ser avaliado de modo mais preciso.

Diminuição nos níveis de vitaminas lipossolúveis ocorreu ao longo dos 4 anos do estudo no grupo do fármaco e foi significativa em relação ao placebo. No entanto, os níveis permaneceram dentro das faixas consideradas como referências de normalidade.

Muito tem-se falado no papel do orlistate na melhora da sensibilidade insulínica e de seus efeitos de melhora nos parâmetros glicêmicos independente da perda de peso em paciente diabéticos; foi o que Jacob *et al.* demonstraram em uma análise retrospectiva de 7 estudos multicêntricos, duplos-cegos, controlados com placebo que incluíram 2.550 pacientes com DM2. A população estudada apresentava IMC entre 27 e 43 kg/m²; hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 6,5 a 13% e recebeu orlistate 120 mg 3 vezes/dia ou placebo por 6 ou 12 meses. O grupo que recebeu orlistate apresentou melhora significativa na glicemia de jejum dentro das primeiras 4 semanas de tratamento, melhora que se prolongou por todo o período de tratamento. Esta melhora precoce esteve associada a pequena mudança de peso corporal nos grupos e, por análise regressiva, observou-se que as mudanças nos parâmetros glicêmicos tiveram menor impacto da perda de peso no grupo do orlistate. Ao analisarmos os pacientes com mínima mudança de peso (< 1% do peso corporal) novamente encontramos benefício adicional no grupo orlistate em termos de melhores resultados na GJ e HbA1c.

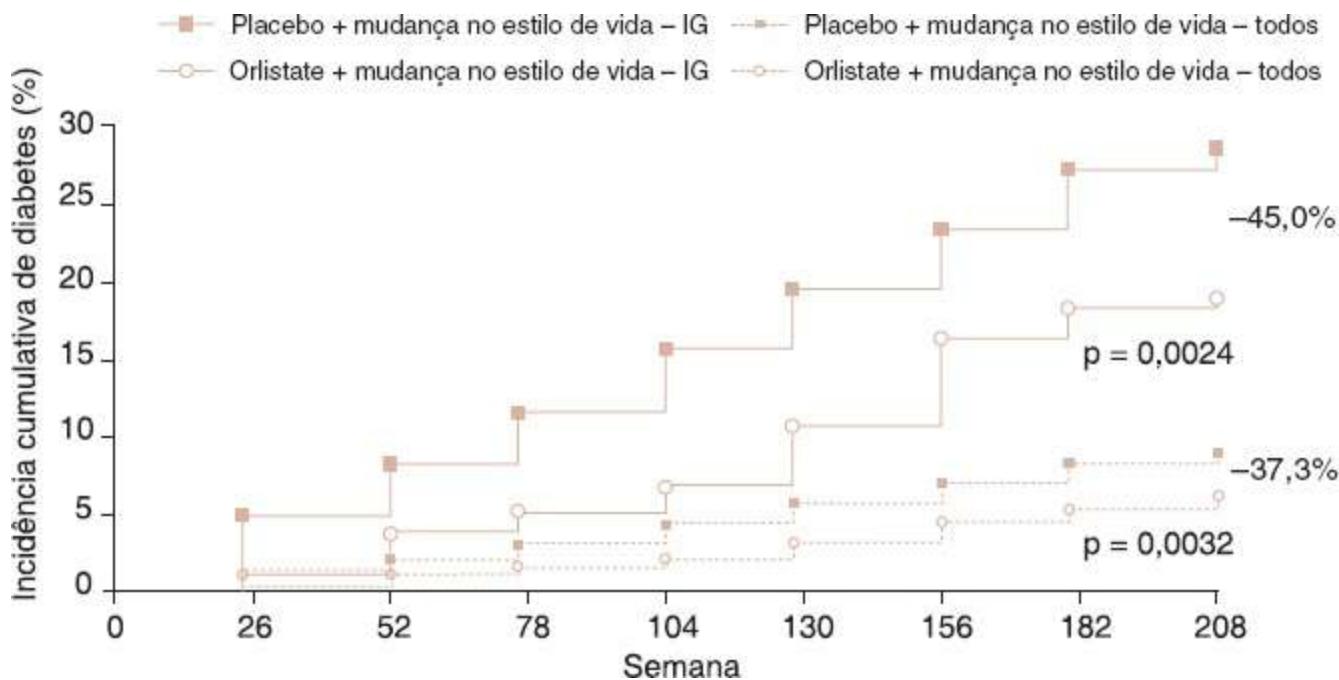


Figura 65.7 Incidência cumulativa de diabetes por grupo estudado: em todos os pacientes obesos intolerantes à glicose (IG) e não intolerantes e naqueles pacientes obesos com intolerância à glicose. Modificada de Torgerson *et al.* 2004.

Em relação ao tratamento do DM, muitos estudos mostraram menor necessidade de antidiabéticos orais em pacientes tratados com orlistate, nesta análise, 24,3% dos pacientes descontinuaram ou diminuíram a dosagem de antidiabéticos orais comparados com 17,5% do grupo placebo. Outro autor já havia demonstrado que a dose média de insulina utilizada pelos pacientes também reduziu após tratamento com orlistate por 6 meses.

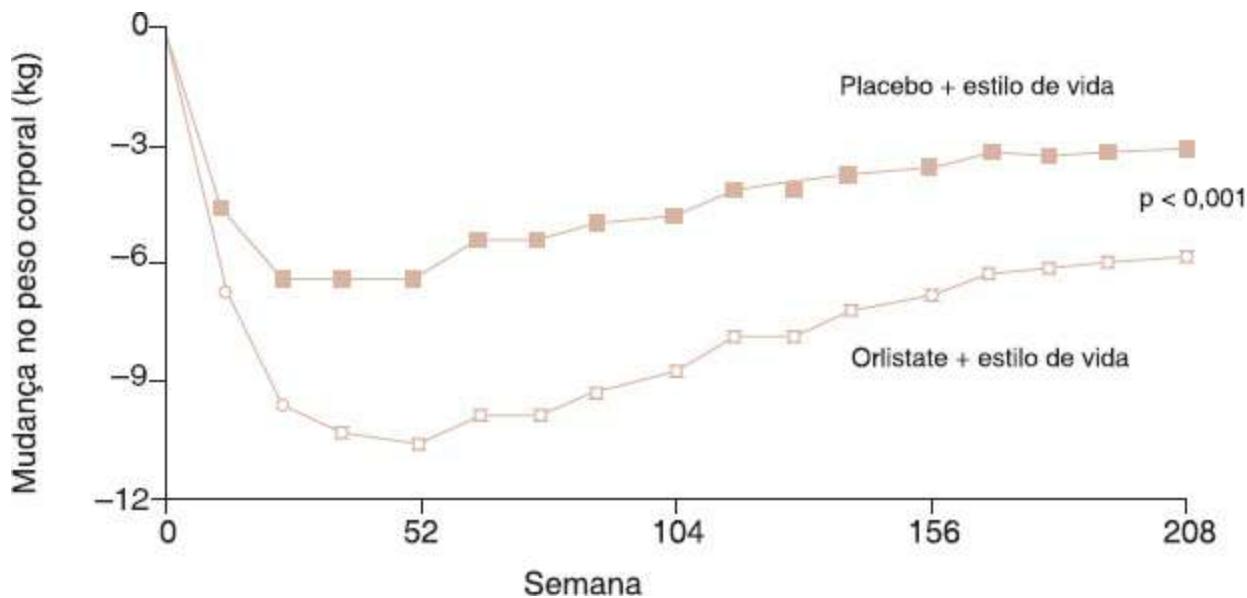


Figura 65.8 Perda de peso em 4 anos de tratamento com orlistate mais mudança do estilo de vida ou placebo mais mudança do estilo de vida em pacientes obesos. Modificada de Torgerson *et al.* 2004.

Kelley *et al.* avaliaram indivíduos diabéticos com IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$ que foram submetidos a um regime rigoroso de modificações de estilo de vida com aconselhamento nutricional semanal e incentivo à prática de atividade física. Trinta e nove pacientes receberam tratamento com orlistate ou placebo por 6 meses; todos os pacientes descontinuaram as medicações antidiabéticas após as primeiras 4 semanas. A média de perda de peso foi de 10% para ambos os grupos, média acima da maioria dos estudos provavelmente pela maior intensificação na terapia de mudança de estilo de vida. Houve melhora significativa no controle glicêmico nos 2 grupos, e apenas 8 pacientes necessitaram retomar o uso de antidiabéticos orais. A constatação mais relevante deste estudo foi a de que a melhora glicêmica (GJ e HbA1c) se correlacionou mais fortemente a melhora na sensibilidade insulínica (SI) aferida pelo clamp do que com a perda de peso, pois com mudanças semelhantes no peso corporal e adiposidade regional, a melhora da SI foi significativamente maior no grupo orlistate. Também houve redução significativa nos níveis de ácidos graxos livres (AGL) de jejum e pós-prandiais no grupo orlistate, e este parâmetro se correlacionou linearmente a melhora na SI mesmo após ajuste para perda de peso. Como a gravidade da RI pode ser modulada pela maior concentração de AGL, o autor concluiu que melhora significativa da SI pode ser alcançada com uso de orlistate, tendo como principal efeito a redução de

AGL em pacientes com DM2.

Os possíveis mecanismos envolvidos na melhora do controle glicêmico independente da perda de peso por este fármaco podem ser:

- Menor oferta de AGL no período pós-prandial, que resulta em melhora na sensibilidade hepática e periférica à insulina
- Redução do conteúdo total de gordura na dieta (Estudo Norfolk mostrou que o conteúdo total de gordura da dieta se correlaciona linearmente a níveis de HbA1c)
- Redução do tecido adiposo visceral e, consequentemente, do *turnover* de AGL (sabe-se que o tecido adiposo visceral é mais ávido pelos TG da dieta e aumenta a oferta de AGL ao fígado)
- A ocorrência de lipídios em maior concentração no íleo estimularia maior secreção de GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*).

Orlistate e lipídios

Diversos estudos avaliaram o efeito do orlistate em parâmetros metabólicos como pressão arterial, perfil lipídico, lipemia pós-prandial, insulinemia e SM. Na maioria dos casos, a melhora destes parâmetros se associa à perda de peso, no entanto, em relação ao perfil lipídico, diversos trabalhos demonstraram que a redução de LDL-c em pacientes obesos tratados com orlistate ocorre em razão da alteração da formação de micelas necessárias à absorção do colesterol dietético, reduzindo sua absorção em aproximadamente 25%. Há evidências de que a lipemia pós-prandial possa ser importante na patogênese da aterosclerose e que a concentração de lipídios e os tipos de subclasse de lipoproteínas possam ser importantes fatores de risco cardiovascular modificáveis. No estudo de Suter *et al.*, após administração de dose única de orlistate em comparação a placebo em voluntários que ingeriram dieta com moderada a alta concentração de gordura, houve diminuição nos níveis de TG pós-prandiais por até 8 h, menores concentrações de partículas grandes ricas em TG e diminuição no tamanho da partícula de VLDL nos pacientes que receberam orlistate. Período mais curto de lipemia pós-prandial com retorno mais precoce aos valores de jejum ocorreu no grupo do fármaco. Uma vez que as partículas grandes de VLDL são preferencialmente metabolizadas a partículas pequenas e densas de LDL-c, o uso de orlistate poderá

implicar perfil de lipoproteínas e de lipemia pós-prandial menos aterogênico. No entanto, estudos a longo prazo são necessários para confirmar esta hipótese.

Tabela 65.3 Resultados do estudo OLICARDIA.

	Orlistate + dieta basal	Orlistate + dieta após 6 meses	P versus basal	Orlistate + dieta versus dieta apenas, após 6 meses
Peso (kg)	93,4 ± 15,2	87,8 ± 14,6	< 0,0001	0,0001
Circunferência abdominal	112 ± 12	103 ± 11	< 0,0001	< 0,001
HOMA	0,42 ± 0,04	0,34 ± 0,03	≤ 0,004	0,31
Colesterol total (mmol/ℓ)	5,7 ± 1,1	5,1 ± 1,0	< 0,0001	< 0,0001
LDL-c	3,6 ± 1,2	3,1 ± 0,9	≤ 0,003	0,034
HDL-c	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	≤ 0,36	0,41
PA sistólica	138 ± 20	130 ± 15	≤ 0,002	0,024
PA diastólica	81 ± 8	78 ± 7,5	≤ 0,04	0,27

Adaptada de Didangelos *et al.*, 2004. HOMA:*homeostatic model assessment*; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; PA: pressão arterial.

Orlistate e síndrome metabólica

A alteração na produção de adipocitocinas está diretamente relacionada com a fisiopatologia da SM. Mudanças pequenas no peso e circunferência de cintura apresentam impacto positivo na SM, com normalização nos níveis de adipocitocinas e reversão do fenótipo da SM. Perda de 5% do peso corporal reduz o risco de doenças e a melhora metabólica se correlaciona diretamente à magnitude da perda de peso.

O estudo OLICARDIA incluiu 134 pacientes diabéticos com SM, não dependentes de insulinas e sem doença cardiovascular prévia, para tratamento com orlistate associado à dieta hipocalórica *versus* dieta hipocalórica apenas; concluiu que 35% dos pacientes tratados com orlistate, ao final de 6 meses, não mais preenchiam os critérios diagnósticos de SM *versus* 9% do grupo dieta ($p < 0,0001$). A média de perda de peso

foi de 6% para o grupo do orlistate *versus* 2,5% para o grupo com tratamento dietético isolado. Apenas o grupo do fármaco alcançou perda de peso significativa ($> 5\%$) para impactar os parâmetros da SM. Colesterol total, LDL-c, GJ, HbA1c, pressão arterial sistólica e obesidade central tiveram grande melhora com o tratamento com orlistate (Tabela 65.3).

Orlistate e doença gordurosa hepática

O orlistate também tem demonstrado bons resultados na abordagem da esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). Zelber-Sagi *et al.* demonstraram em pacientes com EHNA confirmada por ultrassonografia e biopsia hepática que, para uma mesma proporção de perda de peso, o uso do fármaco, em comparação ao placebo, teve um impacto estatisticamente significante na diminuição dos níveis de transaminases, com redução mais pronunciada e precoce dos níveis de transaminase pirúvica (TGP) e maior taxa de reversibilidade da infiltração gordurosa ao ultrassom. Na histologia, houve melhora da ordem de 50% em relação ao grau de lesão hepática inicial.

Ainda que seja razoável assumir que os efeitos do orlistate na doença hepática sejam decorrentes da perda de peso, não se observou diferença nesta variável entre os grupos. Melhora da SI com orlistate parece ser uma explicação plausível para o padrão de redução da TGP que acompanhou o decréscimo dos níveis de insulina e resistência à insulina (RI) aferida pelo *homeostatic model assessment* (HOMA), mostrando uma possível associação entre TGP elevada e diminuição da SI hepática.

Outro autor também relatou melhora na infiltração gordurosa, inflamação e fibrose hepática da ordem de 71, 71 e 78%, respectivamente. A melhora da inflamação e fibrose sugere que o orlistate pode melhorar a RI e a peroxidação lipídica independentemente da redução do conteúdo de gordura do fígado. Os níveis de transaminases, lipídios (exceto HDL-c) e índice de RI (HOMA-IR) melhoraram bastante em todos os pacientes deste estudo.

Considerações finais

No manejo da obesidade, sabemos que para atingir as metas de 5 a 10% de redução de peso, a terapia farmacológica muitas vezes é necessária e responsável por grande parte

do sucesso do tratamento.

A preocupação com o custo dos medicamentos deve ser considerada, bem como o perfil geral de atuação do fármaco frente à obesidade e suas comorbidades, além dos efeitos colaterais resultantes da terapia.

O orlistate é uma medicação efetiva e segura no tratamento do sobrepeso e obesidade e não há dúvidas do seu papel adicional somado às intervenções convencionais de restrição calórica e aumento da atividade física. Este medicamento também deve ser visto como um fármaco de impacto na melhora metabólica, no fenômeno de RI e de atuação positiva no perfil lipídico. No entanto, fatores limitantes à terapia incluem custo elevado e efeitos colaterais considerados desagradáveis por muitos pacientes.

Os estudos de associação de terapias medicamentosas de ações diferentes mostram resultados controversos, já que não conseguiram demonstrar com clareza se há um efeito somatório na adição dos fármacos.

Individualizar a proposta de tratamento farmacológico e orientar o paciente, de modo claro, quanto aos resultados possíveis de serem alcançados, confrontando-os com as suas expectativas de resultado, são atitudes essenciais para situarmos o paciente dentro do panorama de sua doença.

Distantes da terapia farmacológica ideal, encontramo-nos no desafio constante do controle do peso corporal frente à epidemia crescente da obesidade no dias atuais. Independentemente da intervenção medicamentosa, hábitos saudáveis de vida, controle alimentar e combate ao sedentarismo permanecem as bases fundamentais para uma terapia bem-sucedida.

Bibliografia recomendada

Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005; (9):1129-33.

Alipour A, Elte JW, van Zaanen HC, Rietveld AP, Castro Cabezas M. Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler Suppl*. 2008; 9(2):39-44.

Coutinho W. The first decade of sibutramine and orlistate: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. *Arq Bras*

- Endocrinol Metabol. 2009; (2):262-70.
- Damci T, Yalin S, Balci H, Osar Z, Korugan U, Ozyazar *et al.* Orlistate augments postprandial increases in glucagon-like peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2004; 27(5):1077-80.
- Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009.
- Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, Sambanis CL, Athyros VG, Spanos EA *et al.* The ORLIsate and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIAbetes (ORLICARDIA) Study. Curr Med Res Opin. 2009; 20(9):1393-401.
- Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. J Consult Clin Psychol. 1997; 65(1):79-85.
- Godoy-Matos AF, Guedes EP, Souza LL, Martins MF. Management of obesity in adolescents: state of art. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009; 53(2):252-61.
- Golay A, Bobbioni E. The role of dietary fat in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997; 21(3):s2-s11.
- Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992; 16(6):397-415.
- Gordon NF, Salmon RD, Franklin BA, Sperling LS, Hall L, Leighton RE *et al.* Effectiveness of therapeutic lifestyle changes in patients with hypertension, hyperlipidemia, and/or hyperglycemia. Am J Cardiol. 2004; 94(12):1558-61.
- Guerciolini R. Mode of action of orlistate. Int J Obesity. 1997; 21(suppl 3):S12-S23.
- Guerciolini R, Pace D, Zhi J. Lipase inhibition and colonic cell turnover in obese subject. Poster presented at 8 Congress of Obesity, Dublin, 1997.
- Hartmann D, Güzelhan C, Zuiderwijk PBM, Odink J. Lack of interaction between orlistat and oral contraceptives. Eur J Clin Pharmacol. 1996; 50:421-24.
- Hochuli E, Kupfer E, Maurer Ret *et al.* Lipstatin, an inhibitor of pancreatic lipase produced by Streptomyces toxytricini. Chemistry and structure elucidation. J Antibiot. 1997; XL:1086-91.
- Hussein O, Grosovski M, Schlesinger S, Szvalb S, Assy N. Orlistate reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Dig Dis Sci. 2007; 52(10):2512-19.
- Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistate 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. Diabetes Obes Metab. 2009; 11(4):361-71.
- Kapoor JR. Postprandial triglyceride levels and cardiovascular risk. Am Fam

- Physician. 2008; 1-77(11):1504.
- Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM, Harper P, Mancino J, Kalhan S. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(1):33-40.
- Lemmens VEPP, Oenema A, Klepp Klet *et al*. A systematic review of the evidence regarding efficacy of obesity prevention interventions among adults. *Obesity Reviews*. 2008; 9(5):446-55.
- Lissner L, Heitmann BL. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur Clin Nutr*. 1995; 49:79-90.
- Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes & Metabolism*. 2000; 26(2):98-106.
- Ma J, King AC, Wilson SR, Xiao L, Stafford RS. Evaluation of lifestyle interventions to treat elevated cardiometabolic risk in primary care (E-LITE): a randomized controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2009; 12-10:71.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough A *et al*. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999; 107:450-55.
- Melia AT, Mulligan TE, Zhi J. The effect of orlistat on the pharmacokinetics of phenytoin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1996; 36:654-58.
- Melia AT, Zhi J, Koss-Twardy SG *et al*. The influence of reduced dietary fat absorption induced by orlistat on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1995; 35:840-43.
- Mittendorfer B, Ostlund RE Jr, Patterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res*. 2001; 9(10):599-604.
- Neovius M, Johansson K, Rössner S. Head-to-head studies evaluating efficacy of pharmacotherapy for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2008; 9(5):420-27.
- Neovius M, Narbro K. Cost-effectiveness of pharmacological antiobesity treatments: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(12):1752-63.
- O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, Ter Riet G. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. *Obes Rev*. 2004; 5(1):51-68.
- Patel PS, Sharp SJ, Luben RN, Khaw KT, Bingham SA, Wareham N *et al*. Association between type of dietary fish and seafood intake and the risk of incident type 2 diabetes: the European prospective investigation of cancer (EPIC)-Norfolk cohort study. *Diabetes Care*. 2009; 32(10):1857-63.

- Rizvi AA. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts. *Am J Med Sci.* 2009; 1.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2007; 335(7631):1194-99.
- Scheen AJ, Ernest P. New antiobesity agents in type 2 diabetes: overview of clinical trials with sibutramine and orlistate. *Diabetes Metab.* 2002; 28(6 Pt 1):437-45.
- Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Kremp M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998 18 de julho; 352(9123):167-72.
- Suter PM, Marmier G, Veya-Linder C, Hänseler E, Lentz J, Vetter W, Otvos J. Effect of orlistate on postprandial lipemia, NMR lipoprotein subclass profiles and particle size. *Atherosclerosis.* 2005; 180(1):127-35.
- Tan KC, Tso AW, Tam SC, Pang RW, Lam KS. Acute effect of orlistate on post-prandial lipaemia and free fatty acids in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2002; 19(11):944-48.
- Toplak H, Ziegler O, Keller U, Hamann A, Godin C, Wittert Get al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7(6):699-708.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistate as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004; 27(1):155-61.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hääläinen H, Ilanne-Parikka Pet al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 3-344(18):1343-50.
- Van Gaal LF, Broom JI, Enzi Get al. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. *Eur J Clin Pharmacol.* Inpress Data on file, Hoffmann-La Roche Ltda., Basel, Switzerland.
- Weber C, Tam YK, Schmidke-Schrezenmeier Get al. The effect of the lipase inhibitor orlistat on the pharmacokinetics of four antihypertensive drugs in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996; 51:87-90.
- Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL-Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7(1):21-27.
- World Health Organization. Fact sheet n. 311. Obesity and overweight. WHO: Geneva

2006.

- Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo Met *et al*.A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(5):639-44.
- Zhi J, Melia AT, Eggers H *et al*. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1995; 35:1103-08.
- Zhi J, Melia AT, Guerciolini R *et al*. Retrospective populationbased analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1994; 56:82-85.
- Zhi J, Melia AT, Guerciolini R *et al*. The effect of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1996; 36:659-66.
- Zhi J, Melia AT, Koss-Twardy SG *et al*. The influence of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1995; 35:521-25.

Liraglutida na Obesidade e Outros Efeitos Não Glicêmicos

Marcio C. Mancini

Introdução

Existe um grande interesse no potencial terapêutico de hormônios incretínicos para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), particularmente do *glucagon-like peptide-1* (peptídio 1 semelhante ao glucagon, GLP-1). Após a secreção a partir de células L gastrintestinais, o GLP-1 se liga ao seu receptor nas células β pancreáticas para estimular a síntese e a liberação de insulina (e, ao mesmo tempo, inibir a síntese e a liberação de glucagon) de forma dependente da glicose. Muitos pacientes com diabetes tipo 2 mostram uma resposta deficiente de incretinas após as refeições, atribuíveis à resistência ao peptídio insulinotrópico dependente de glicose (GIP). Nesses pacientes, a infusão contínua de GLP-1 em níveis farmacológicos normaliza a glicemia de jejum. No entanto, o potencial terapêutico do GLP-1 nativo é limitado pela curta duração (1 a 2 min) de sua meia-vida e pela degradação rápida pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Para superar esta meia-vida curta, duas classes de terapias incretínicas foram desenvolvidas: os inibidores de DPP-4, que aumentam o nível endógeno de GLP-1 plasmático e de GIP (p. ex., sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina) e agonistas do receptor de GLP-1 (AR GLP-1) resistentes ao inibidor de DPP-4 (p. ex., liraglutida, exenatida, lixisenatida, dulaglutida).

Tanto a liraglutida como a exenatida compartilham com o GLP-1 humano nativo a sequência de aminoácidos com homologia de 97 e 53%, respectivamente. Modificações estruturais destes AR GLP-1 sintéticos garantem um período de ação prolongada *in vivo*. Por exemplo, a adição de um ácido graxo C16 na posição Lys26 da molécula da liraglutida torna possível que ela se ligue reversivelmente à albumina na corrente

sanguínea, além de possibilitar a associação das moléculas nos locais de injeção subcutânea, o que resulta em uma meia-vida prolongada possibilitando a administração em uma dose única diária.

Nos estudos clínicos de fase 3, a melhora do controle do DM2 ocorreu em pacientes tratados com agentes de ambas as classes de terapias com base em incretina (inibidores de DPP-4 e AR GLP-1), mas a eficácia é maior com os AR GLP-1, que promovem o benefício adicional de ocasionar perda de peso. Devido à localização generalizada de receptores de GLP-1 (GLP-1R) em muitos tecidos, efeitos sistêmico adicionais acompanham o uso de terapias incretínicas (Figura 66.1). Embora a maioria destes efeitos seja favorável, tais como aqueles relatados para os sistemas cardiovascular, gastrintestinal, nervoso central (SNC) e os rins, eventos adversos relacionados com o sistema gastrintestinal também são relativamente comuns, especialmente no início do tratamento. Ensaios clínicos com AR GLP-1 têm mostrado reduções significativas no peso corporal, na pressão arterial sistólica (PAS) e melhora na função da célula β . Como a disfunção progressiva da célula β é um fator subjacente no desenvolvimento do DM2, e o excesso de peso e a hipertensão são comuns nesses pacientes, o tratamento com AR GLP-1 parece ter o potencial de oferecer benefícios não glicêmicos que atualmente não são oferecidos pela maioria das outras terapias antidiabéticas.

Este capítulo avalia os efeitos não glicêmicos do GLP-1 e de ensaios pré-clínicos e clínicos com liraglutida. Os efeitos glicêmicos de liraglutida são abordados brevemente a seguir e com maior profundidade no Capítulo 72 deste Tratado.

GLP-1 e liraglutida melhoram a função da célula β

O declínio da função da célula β é uma das marcas do DM2. O controle glicêmico inadequado comumente resulta em progressiva falência da função da célula β , de modo que o tratamento do DM2 demanda intensificação à medida que a doença progride. Tanto estudos em animais como estudos *in vitro* com exposição da célula β com GLP-1 revelaram melhora potencial da massa celular por uma combinação de aumento da neogênese, proliferação e redução da apoptose. Alguns estudos em cultura demonstraram que o GLP-1 promoveu redução no nível de CK-20 (um marcador de células epiteliais do ducto), indicando que o GLP-1 promoveu a diferenciação de

célula ductal pancreática em célula β . Estudos em ratos Zucker com infusão contínua de 2 dias de GLP-1 e imunocoloração do pâncreas *ex-vivo* revelaram aumento do nível de Ki-67, marcador de proliferação de células β , e diminuição do marcador de apoptose caspase-3.

Em um estudo de 6 semanas, pacientes com DM2 que receberam uma infusão contínua de GLP-1 nativo apresentaram aumento do peptídio C em jejum, indicando melhora da função da célula β . Em uma dose única, em um estudo controlado com placebo, liraglutida restaurou a capacidade de resposta da célula β à hiperglicemia fisiológica em 10 indivíduos com DM2. Além disso, em estudos de fase 3, índices de função da célula β pancreática (modelo de avaliação hemostático [HOMA], relação proinsulina:insulina) melhoraram após o tratamento com liraglutida.

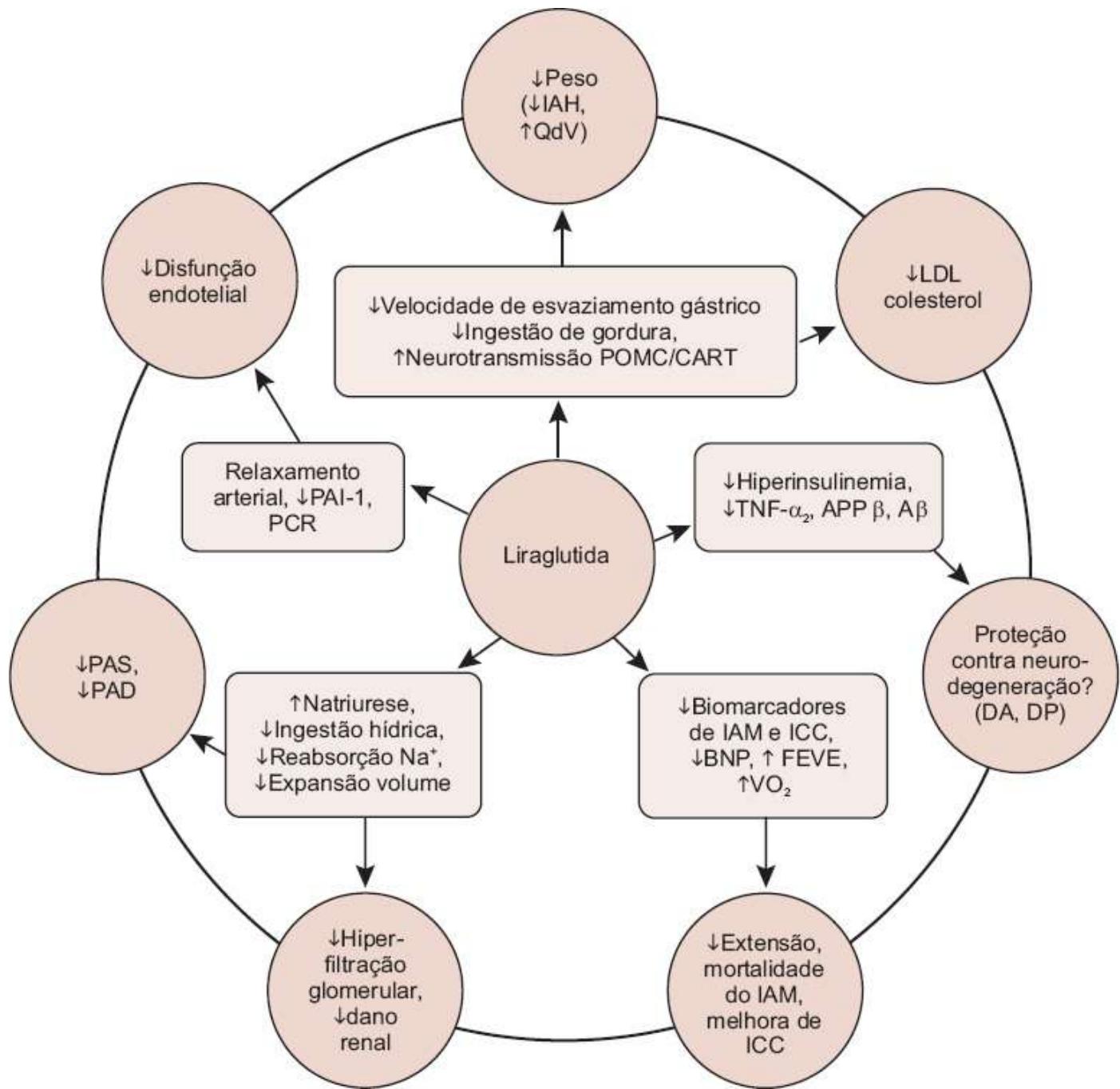


Figura 66.1 Localização generalizada dos receptores de GLP-1 (coração, endotélio estômago, cérebro, rins) e efeitos pleiotrópicos da liraglutida. Aβ: amiloide β; APP β: proteína precursora do amiloide β; BNP: peptídio natriurético cerebral; CART: transcripto relacionado com cocaína e anfetamina; DA: doença de Alzheimer; DP: doença de Parkinson; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAH: índice apneia-hipopneia; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PAD: pressão arterial diastólica; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio 1; PAS: pressão arterial sistólica; POMC: pró-opiomelanocortina; PCR: proteína C reativa; QdV: qualidade de vida

TNF- α : fator de necrose tumoral a; V_{O_2} : consumo de oxigênio.

Em conjunto, estes dados sugerem que o uso precoce de AR GLP-1 pode ter a capacidade de limitar o dano às células β e potencialmente atrasar a necessidade de terapia com insulina.

► GLP-1, liraglutida e risco cardiovascular

Pacientes com DM2 frequentemente apresentam hiperglicemia, hipertensão, obesidade e dislipidemia, todos fatores de risco para doença cardiovascular. Ao reduzir a ocorrência destes fatores de risco, a incidência de doenças cardíacas nesta população poderia ser reduzida.

Além disso, foi documentada expressão de GLP-1R em células endoteliais arteriais coronarianas, mas estudos *in vitro* revelaram um efeito de relaxamento vascular dependente da dose de GLP-1 na artéria femoral de ratos mediado pelo GLP-1R.

Em pacientes com DM2 e doença arterial coronariana (DAC) estável, a infusão de GLP-1 aumentou o diâmetro da artéria braquial, medido pela resposta de vasodilatação fluxo-mediada ($3,1 \pm 0,6\% \text{ versus } 6,6 \pm 1,0\%; p < 0,05$), indicando um papel potencialmente cardioprotetor e de melhora de disfunção endotelial para GLP-1. Pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e angioplastia que receberam infusão de GLP-1 de 72 h apresentaram melhora na função cardíaca que reduziu a taxa de mortalidade intra-hospitalar e da duração de internação. Além disso, pacientes com insuficiência cardíaca que receberam infusão de GLP-1 por 5 semanas (somado ao tratamento usual) tiveram melhora significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e do consumo de oxigênio do miocárdio em comparação com pacientes que receberam apenas a terapia usual.

A liraglutida também parece desempenhar uma função cardioprotetora. Foi documentado em roedores que o tratamento com liraglutida protege contra o infarto do miocárdio. O tratamento prévio com liraglutida resultou em diminuição da mortalidade (28 dias após a ligadura, a mortalidade foi de 20% em ratos tratados previamente com liraglutida *vs.* 77% com solução salina; $p = 0,0001$), redução na extensão do IAM (circunferência ventricular esquerda total de $20,9 \pm 1,7\% \text{ vs. } 28,8 \pm 3,3\%$ liraglutida *vs.* salina, respectivamente; $p = 0,02$). Além disso, os níveis de biomarcadores de

insuficiência cardíaca e apoptose miocárdica foram diminuídos em ratos tratados com liraglutida.

Em estudos de fase 3, pacientes com DM2 tratados com liraglutida também apresentaram redução de níveis lipídicos (p. ex., diminuição do colesterol LDL em 7,7 mg/dL) e dos níveis de biomarcadores de risco cardiovascular, incluindo do inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1; implicado na disfunção da célula endotelial), peptídio natriurético cerebral (BNP) e proteína C reativa ultrassensível (PCRus respectivamente em -7,6%, -11,9% e -23,1%). Uma metanálise recente de dados de 10 ensaios randomizados controlados confirmou que o tratamento com AR GLP-1 resultou em maior redução no colesterol total do que as intervenções de comparação, sejam elas placebo, antidiabéticos orais (ADO) ou insulina (diferença de média ponderada [DMP]; intervalo de confiança [IC] 95%: -0,386 (-6,176; -1,544) mg/dL. Em ensaios clínicos, uma diminuição de 2,0 a 5,6 mmHg na PAS desde o início até 26 semanas foi observada em pacientes tratados com 1,8 mg de liraglutida em comparação com diminuição de 0,9 a 1,8 mmHg nos indivíduos que receberam placebo. Metanálise de dados de estudos randomizados controlados com AR GLP-1 documentou que a redução da PAS e também da pressão arterial diastólica (PAD) é maior com AR GLP-1 do que com terapias de comparação (DMP; IC 95%: -3,57 (-5,49; -1,66) mmHg e -1,38 (-2,02; -0,73) mmHg, respectivamente). O mecanismo causador da redução induzida pelo liraglutida é devido ao aumento da natriurese e ocorre antes da perda de peso (Figura 66.1).

Estas informações indicam que terapias com base em GLP-1 podem apresentar uma série de efeitos benéficos sobre fatores de risco cardiovascular que podem ser mediados pela ocorrência do GLP-1R em tecido cardíaco e podem acontecer independentemente de perda de peso. Até o momento, essas descobertas têm sido limitadas a modelos pré-clínicos e clínicos relativamente curtos, de modo que a validação em estudos clínicos mais longos é imperativa.

► GLP-1, liraglutida e efeito nos rins

O GLP-1R também é expresso nos rins, onde foi documentado que o GLP-1 regula a homeostase de sal e água. De fato, o excesso de reabsorção de sódio nos tubos proximais renais é uma característica comum de DM2 e obesidade e a expansão do

volume extracelular resultante pode levar à hipertensão arterial.

A administração intravenosa de GLP-1 nativo em ratos (e também de liraglutida 200 mg/kg em dose única em ratos normais e obesos) levou a um aumento dependente da dose na diurese. Por outro lado, a ingestão de água foi inibida dependentemente da dose pelo GLP-1. Quando tratados continuamente com liraglutida por 10 dias, os ratos obesos apresentaram redução no consumo de água, juntamente com aumento da diurese, levando a um balanço hídrico negativo, que se normalizou 1 dia depois da interrupção do tratamento. Os níveis de eletrólitos não se modificaram. Em humanos saudáveis, a infusão de GLP-1 leva a redução da reabsorção de sódio após carga de sal oral ou intravenosa. Esta diminuição foi associada a um aumento do pH urinário correspondente devido a redução da secreção urinária de H⁺. Como existe um *feedback* tubuloglomerular em resposta a elevada reabsorção de sódio em obesos, ocorre redução de 6% na taxa de filtração glomerular (TFG) provavelmente correlacionada à diminuição concomitante da retenção de sódio. Estes dados indicam que o GLP-1 pode atuar sobre a troca Na⁺/H⁺ no túbulo proximal renal com o potencial de aumentar a excreção do sódio, que por sua vez reduz a expansão de volume e a hiperfiltração glomerular. Clinicamente, isso pode reduzir a incidência de hipertensão arterial e dano renal em pacientes com diabetes tipo 2, e até obesidade (Figura 66.1).

O DM2 é a principal causa da disfunção renal devido a controle glicêmico inadequado. Metanálise de dados dos seis estudos clínicos de fase 3 *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* (LEAD) não revelou qualquer diferença significativa na clearance de creatinina entre pacientes tratados com liraglutida com insuficiência renal (IR) leve em comparação com a população geral do estudo, nem diferenças significativas na redução de hemoglobina glicada (HbA1c) ou frequência de náuseas nessa população. Estes dados indicam que a eficácia e a segurança da liraglutida não são afetadas por IR leve, e sugerem que a liraglutida não tem efeito negativo na função renal. No entanto, por causa da experiência limitada em doentes com IR leve, moderada ou grave, a diretriz americana recomenda que deva ser usado com precaução nesta população e a europeia não recomenda para uso em pacientes com IR moderada ou grave. Existe um estudo em andamento avaliando a eficácia e segurança de liraglutida na IR grave.

► GLP-1, liraglutida, trato gastrintestinal e efeitos na redução de peso

e obesidade

A maioria dos diabéticos tipo 2 apresenta sobrepeso ou obesidade ao diagnóstico, o que levou a se cunhar o termo diabesidade. O ganho de peso adicional observado com muitos tratamentos antidiabéticos pode trazer consequências muito deletérias. A utilização de terapias com base em incretinas, com o seu potencial para neutralidade em relação ao peso (inibidores de DPP-4) ou de promoção de perda de peso (AR GLP-1) poderia, portanto, ser particularmente benéfica para o tratamento do DM2. O mecanismo por meio do qual o GLP-1 influencia a ingestão de alimento (e, portanto, c peso) não é completamente entendido. A expressão do GLP-1R foi demonstrada em diversos locais do cérebro que controlam o apetite e saciedade, sugestivo de um mecanismo central.

Uma evidência clínica da ação central da liraglutida foi publicada recentemente pelo nosso grupo; o AR GLP-1 mostrou-se eficaz na redução do peso de pacientes submetidos a *bypass* gástrico com reganho de peso, nos quais o piloro está excluído do trânsito alimentar, portanto, não sendo factível o mecanismo de redução do esvaziamento gástrico.

Um papel potencial para o GLP-1 na supressão do apetite foi demonstrado em modelos animais. Em ratos Wistar, a administração intravenosa de GLP-1 levou a diminuição da ingestão de alimentos de modo dependente da dose. Este efeito foi abolido pela administração prévia de exendina (9 a 39), um composto que ocupa o receptor, antagonizando o efeito do GLP-1. Uma única injeção de liraglutida (200 mg/kg) reduziu a ingestão de alimentos tanto em ratos normais como em ratos obesos. Resultados similares foram observados em miniporcos obesos, com diminuição da ingestão de alimentos observada após 3 semanas de tratamento com liraglutida (7 mg/kg) 1 vez/dia para quase um terço do pré-tratamento. Além da redução da ingestão calórica, o tratamento com liraglutida está associado a mudança na preferência dos alimentos. Em ratos obesos alimentados com doces, o tratamento com liraglutida mudou a preferência alimentar de doces, diminuindo o desejo por carboidratos simples e gorduras, o que poderia auxiliar na perda de peso. Metanálise demonstrou que a infusão de GLP-1 reduz o consumo de calorias em média em 11,7% em humanos. A ingestão de alimentos diminuída observada em ratos e miniporcos também pode ser devida à redução da velocidade de esvaziamento gástrico observada após tratamento com

liraglutida. Um estudo realizado em ratos obesos com obesidade induzida por dieta que tiveram a ingestão de alimentos e o peso corporal diminuído em resposta a liraglutida documentou alterações de mRNA de neurotransmissores hipotalâmicos envolvidos no balanço energético. Um estudo recente demonstrou que possivelmente GLP-1R em neurônios do núcleo arqueado expressando pró-opiomelanocortina e transcrito relacionado com cocaína e anfetamina (POMC/CART, população de neurônios com efeito anorexigênico) medeia a perda de peso induzida por liraglutida. Um estudo recente utilizando imagens de ressonância magnética funcional (fMRI) em 19 indivíduos que foram tratados com placebo ou liraglutida em um total de 17 dias cada (0,6 mg/7 dias, 1,2 mg/7 dias e 1,8 mg/3 dias) demonstrou que a liraglutida diminuiu a ativação do córtex parietal para alimentos com elevado teor de gordura, em comparação com alimentos de baixo teor de gordura ($p < 0,001$, não corrigido), o que significa que ela pode alterar a atividade cerebral relacionada com a atenção ao estímulo a alimentos, conferindo um mecanismo central subjacente a seus efeitos no metabolismo e perda de peso (Figura 66.1).

Os efeitos desejados sobre a perda de peso corporal têm sido demonstrados em vários estudos clínicos com AR GLP-1. Em diabéticos tratados com liraglutida, o tratamento com doses de 1,8 mg resultou em até 3 kg de perda de peso após 26 semanas; com placebo o peso variou de -1,5 kg a +0,6 kg. A menor perda de peso foi observada quando liraglutida foi combinada com sulfonilureia, devido aos efeitos promotores de aumento de peso da sulfa. Em um estudo de 1 ano em combinação com metformina, a perda de peso com liraglutida 1,8 mg foi de 3,7 kg. Ocorre aumento da sensação de saciedade e plenitude e redução da fome que resulta em diminuição da ingestão de energia. Em um estudo envolvendo pacientes do LEAD-2 e LEAD-3 ocorreu redução do tecido adiposo visceral e subcutâneo.

Astrup *et al.* recentemente publicaram um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo de 20 semanas com extensão de 2 anos em 19 centros europeus. O estudo envolveu 564 adultos ($n = 90$ a 98 por grupo, IMC entre 30 e 40 kg/m², com 398 que entraram na fase de extensão e 268 que completaram 2 anos. Os pacientes receberam dieta com déficit calórico de 500 kcal por dia e aconselhamento de exercícios durante a fase de 2 semanas de *run-in*, antes da randomização para uma injeção de liraglutida (1,2; 1,8; 2,4 ou 3,0 mg, $n = 90$ a 95), placebo ($n = 98$) ou orlistate (120 mg 3 vezes/dia; $n = 95$, *open-label*). Depois de 1 ano os participantes em

liraglutida e placebo mudaram para liraglutida 2,4 mg e então 3,0 mg. Da randomização até o ano 1, os que receberam liraglutida 3,0 mg perderam 5,8 kg (IC 95% 3,7 a 8,0) mais peso do que o grupo placebo e 3,8 kg (1,6 a 6,0) mais do que o grupo orlistate ($p = 0,0001$; ITT, LOCF). No ano 2, os participantes em liraglutida 2,4/3,0 mg pelos 2 anos inteiros (grupo total $n = 184$) perderam 3,0 kg (1,3 a 4,7) mais do que os em orlistate ($p < 0,001$). Os que completaram o estudo com liraglutida 2,4/3,0 mg mantiveram uma perda em 2 anos de 7,8 kg desde a triagem. Com liraglutida 3,0 mg, a gordura corporal em 20 semanas diminuiu em 15,4% e o tecido magro em 2,0%. Os efeitos adversos (EAs) foram leves a moderados, consistindo em náuseas e vômitos. Com liraglutida 2,4/3,0 mg a prevalência de pré-diabetes e síndrome metabólica diminuiu em 52 e 59%, com melhora da PA e dos lipídios. A conclusão do estudo é que liraglutida foi bem tolerada, manteve perda de peso em 2 anos e melhorou os fatores de risco cardiovasculares.

Mais recentemente, outro ensaio randomizado de fase 3 avaliou a eficácia da liraglutida na manutenção da perda de peso conseguida com uma dieta de baixa caloria (LCD): o estudo SCALE. Foram arrolados no estudo participantes adultos obesos ou com sobrepeso e comorbidades que perderam $\geq 5\%$ do peso inicial com uma dieta de baixas calorias e foram aleatoriamente designados para liraglutida 3,0 mg/dia ou placebo (administração subcutânea) durante 56 semanas, junto com aconselhamento nutricional e de atividade física durante todo o estudo. Os objetivos do estudo foram a porcentagem de alteração de peso desde a randomização e a proporção de participantes que manteve perda de pelo menos 5% de peso. Os participantes ($n = 422$) perderam em média $6,0\% \pm 0,9$ de peso durante o *run-in*. Desde a aleatorização até a semana 56, houve diminuição de peso (adicional ao placebo) média de $6,2\% \pm 7,3$ com liraglutida e $0,2\% \pm 7,0$ com placebo (diferença $-6,1\%$; IC 95% $-7,5$; $-4,6$; $p < 0,0001$). Mais participantes que receberam liraglutida (81,4%) mantiveram $\geq 5\%$ de perda de peso, em comparação com aqueles que receberam placebo (48,9%) (razão de chances de 4,8 [3,0; 7,7]; $p < 0,0001$). A liraglutida produziu pequenas, mas estatisticamente significativas melhorias em vários fatores de risco cardiometabólicos em comparação com placebo. EAs gastrintestinais foram notificados mais frequentemente com liraglutida do que com o placebo, mas a maioria dos eventos foi transitória, e com gravidade leve ou moderada. Portanto, a liraglutida na dose de 3,0 mg, com dieta e exercício, manteve a perda de peso conseguida pela restrição calórica e induziu maior

perda de peso em mais 56 semanas. Também foram observadas melhorias em alguns fatores de doenças de risco cardiovascular.

A perda de peso e os desfechos relacionados com a apneia do sono e qualidade de vida no Sleep Apnea trial (SCALE) foram examinados em uma análise *post hoc*. Adultos obesos que não queriam ou não toleravam pressão aérea positiva contínua (CPAP) com apneia moderada ou grave foram randomizados para receber liraglutida 3,0 mg (n = 180) ou placebo (n = 179) por 32 semanas. Apresentavam em média peso de 117,6 kg, idade de 49 anos, 72% eram homens e o índice apneia-hipopneia (IAH) era de 49 eventos/h. Pacientes com liraglutida tiveram redução de IAH (-12 vs. -6 eventos/h, $p = 0,015$) e peso ($-5,7$ vs. $-1,6\%$, $p < 0,0001$) vs. placebo, significantemente associada à perda de peso independentemente do tratamento. Quanto pior a apneia no *baseline*, maior a redução do IAH (reduções de 0,7; 1,4; 2,8 eventos/h coortes de IAH < 30 , 30 a 59 e ≥ 60 eventos/h ($p < 0,0001$). A maior perda de peso também esteve associada a maior melhora na saturação de oxigênio, arquitetura do sono e desfechos de qualidade de vida ($p < 0,01$). O perfil de segurança foi semelhante com o de liraglutida em DM2 (Figura 66.1).

Outro estudo que foi fruto do SCALE, com a participação do nosso grupo (Alfredo Halpern) mostrou que na semana 56 os indivíduos recebendo liraglutida 3,0 mg (n = 2.487) tiveram maior perda de peso ($8,0\% \pm 6,7\%$) vs. placebo (n = 1.244, $2,6\% \pm 5,7\%$; $-5,4\%$ diferença [95% IC $-5,8$; $-5,0$]; $p < 0,0001$) e essa perda de peso foi acompanhada por melhora na qualidade de vida com liraglutida ($10,6 \pm 13,3$) vs. placebo ($7,6 \pm 12,8$; diferença 3,1 [2,2; 4,0], $p < 0,0001$), impulsionada principalmente pela melhora da função física, incluindo os questionários Treatment Related Impact Measure-Weight (TRIM-W) (diferença 2,1 [1,3; 3,0], $p < 0,0001$), Short-form-36 (SF-36) escores de saúde física e mental (diferença 1,7 [1,2; 2,2], $p < 0,0001$ e 0,9 [0,3; 1,5], $p = 0,003$), e todos os escores dos domínios do Impact of Weight on Quality of Life (IWQoL) e SF-36 melhorada com liraglutida vs. placebo. Esse estudo foi corroborado por outro, que avaliou o impacto da perda de peso com liraglutida 3,0 mg, como adjuvante da dieta e exercício, em comparação com placebo e liraglutida 1,8 mg sobre a qualidade de vida relacionada com a saúde (QoVRS) em adultos com excesso de peso e obesidade com DM2, uma vez que a obesidade é uma doença crônica associada a QoVRS baixa, que pode ser melhorada por uma perda de 5 a 10% do peso

Foram estudados 846 participantes com idade de 55 anos; 50% do sexo masculino; IMC 37 (27 a 68) kg/m²; HbA1 c de 7,9%; duração do diabetes, 7,3 (0,2 a 36) anos; 11% em dieta e exercício, 57% com metformina em monoterapia, 31% em antidiabéticos orais em combinação (sulfas, metformina, pioglitazona) que foram randomizados (2:1:1) para 56 semanas de liraglutida 3,0 mg (n = 423), 1,8 mg (n = 211) ou placebo (n = 212) além de dieta com 500 kcal de déficit diário e recomendação de exercício. Questionários específicos IWQoL e Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) foram utilizados para avaliar a saúde relacionada com os resultados. Na semana 56, a perda de peso (média ± DP) foi de 5,9% ± 5,5%, 4,6% ± 5,5% e 2,0% ± 4,3% com liraglutida 3,0 mg; 1,8 mg e placebo, respectivamente. A pontuação total média de IWQoL-Lite foi melhorada com 3,0 mg (11,7 ± 14,7), mas não com 1,8 mg (9,1 ± 14,1), *versus* placebo (7,6 ± 12,6; diferença estimada (ED) e IC 95%: 2,7 [0,6 a 4,9]; p = 0,014). Liraglutida 3,0 mg, mas não 1,8 mg, melhorou também a DTSQ *vs.* placebo (ED: 1,4 [0,4 a 2,5], p < 0,01) e isso deveu-se a melhora da função física do paciente. Portanto, em indivíduos com sobrepeso e obesidade com diabetes, liraglutida 3,0 mg, como adjuvante da dieta e exercício, foi superior ao placebo e a liraglutida 1,8 mg na perda de peso (p < 0,0001 e p = 0,0024, respectivamente), e também melhorou significativamente a qualidade de vida e a satisfação no tratamento do DM2 (Figura 66.1).

Em dezembro de 2014, a liraglutida foi aprovada para tratamento de obesidade na dose de 3,0 mg (Saxenda®) pela FDA, nos EUA.

A maioria dos EAs dos AR GLP-1 são gastrintestinais, principalmente náuseas, no início do tratamento. Dados clínicos revelaram que o efeito do tratamento com liraglutida na perda de peso ocorre independentemente dos EAs gastrintestinais.

► GLP-1, liraglutida e sistema nervoso central

A incidência da doença de Alzheimer, doença de Parkinson e acidente vascular cerebral é maior em pacientes com DM2, sugerindo vias comuns de morte celular neuronal que podem estar relacionadas com a hiperinsulinemia. Uma dessensibilização do receptor de insulina, semelhante à observada no DM2, tem sido observada no cérebro de pacientes portadores de Alzheimer, resultando na cunhagem do termo “diabetes tipo 3”. A dessensibilização expõe neurônios a influências tóxicas com

potencial para levar à neurodegeneração. Foi documentado que liraglutida foi capaz de atravessar a barreira hemoliquórica levando a ativação do GLP-1R com reversão da dessensibilização do receptor de insulina neuronal, podendo fornecer proteção contra a neurodegeneração. O GLP-1 pode proteger contra o estresse oxidativo e alterar o processamento da proteína precursora de β -amiloide (APP β). A infusão de GLP-1 reduziu o nível de amiloide β ($A\beta$) no cérebro de camundongos. O $A\beta$ é produzido após a clivagem da APP β , e desempenha um papel abissal na patogênese da doença de Alzheimer. Estes resultados mostram claramente que o GLP-1 e a liraglutida podem induzir efeitos sobre a neurotransmissão cerebral, mas permanece ainda por ser comprovado se esses efeitos se traduzem em benefícios clínicos para a doença de Alzheimer (Figura 66.1).

Recentemente, nosso grupo publicou um estudo em mulheres obesas e não obesas que demonstrou um aumento do metabolismo cerebral por tomografia de emissão de pósitrons, especialmente no giro cingulado posterior em relação às mulheres magras e que reverteu após a perda de peso com cirurgia de *bypass* gástrico. Esse é um achado precoce na doença de Alzheimer e uma das hipóteses é que o aumento de GLP-1 que ocorre após a cirurgia bariátrica possa estar envolvido na melhora do quadro.

Considerações finais

Como resultado da ação generalizada do GLP-1 endógeno em vários tecidos e órgãos, espera-se que um AR GLP-1 como a liraglutida exerça efeitos múltiplos no organismo. Dados pré-clínicos e clínicos sugerem que em adição à melhoria do controle glicêmico, o tratamento com liraglutida oferece benefícios para pacientes com diabetes tipo 2, incluindo a perda de peso, redução da PAS e melhora da função da célula b. Atualmente, os principais EAs parecem ser eventos gastrintestinais transitórios.

Um papel protetor para liraglutida no sistema cardiovascular foi sugerido em estudos pré-clínicos, elevando a possibilidade de que ela consiga diminuir o risco de doenças cardiovasculares e eventos cardiovasculares em pacientes com DM2. O controle de fatores de risco cardiovascular é particularmente importante nesta população de pacientes, e estudos de segurança clínica em pacientes que estão em alto risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares estão em andamento.

Em resumo, além de melhor controle glicêmico, a liraglutida parece fornecer

inúmeros outros efeitos pleiotrópicos para os pacientes com DM2.

Bibliografia recomendada

- Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper *Aet al.*; NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(6):843-54. Erratum in: *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(6):890. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(2):322.
- Blonde L, Montanya E. Comparison of liraglutide *versus* other incretin-related anti-hyperglycaemic agents. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(Suppl. 2):20-32.
- Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptina on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 2007; 30: 890-5.
- Bulotta A, Hui H, Anastasi *Eet al.* Cultured pancreatic ductal cells undergo cell cycle re-distribution and β -cell-like differentiation in response to glucagon-like peptide-1. *J Mol Endocrinol*. 2002; 29:347-63.
- Bunck MC, Diamant M, Corner *Aet al.* One-year treatment with exenatide improves betacell function, compared with insulina glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2009;32:762-8.
- Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Exenatide-113 Clinic Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27: 2628-35.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti *Get al.* Liraglutide once a day *versus* exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009; 374:39-47.
- Chagnac A, Herman M, Zingerman *Bet al.* Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3946-52.
- Chang AM, Jakobsen G, Sturis *Jet al.* The GLP-1 derivative NN2211 restores β -cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes*. 2003;52: 1786-91.
- Davidson JA, Brett J, Falahati A, Scott D. Mild renal impairment has no effect on the efficacy and safety of liraglutide. *Endocr Pract*. 2010;6: 1-31.
- DeFronzo RA, Hissa MN, Garber A*et al.* The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1649-55.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects

- exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28:1092-100.
- Driver JA, Smith A, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T, Logroscino G. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care*. 2008;31:2003-5.
- Faria AM, Mancini MC, Melo ME, Cercato C, Halpern A. Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54:516-29.
- Farilla L, Hui H, Bertolotto *Cet al.* Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology*. 2002;143:4397-408.
- Farr O, Tsoukas M, Thakkar B, Dincer *Fet al.* Liraglutide alters activation of the parietal cortex with high fat food cues. TLB-2004-P. 32nd Annual Scientific Meeting of The Obesity Society, Obesity Week 2-7 November 2014, Boston, MA, USA.
- Flint A, Hindsberger C. The relationship between pharmacokinetics of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide and pharmacodynamic effects on glycemia, gastric emptying and energy intake. *Diabetes*. 2010;59(Suppl. 1):A420.
- Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998;101:515-20.
- Fujioka K, Wilding J, Astrup A, Greenway F, Halpern A, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management in overweight/obese adults: the SCALE Obesity and Prediabetes trial. Abstract, 50th EASD Annual Meeting, Vienna, Austria Sep 2014.
- Fujioka K, Astrup A, Greenway F, Halpern A *et al.* Liraglutide 3.0 mg reduces body weight and improves health-related quality of life (HRQoL) in overweight or obese adults without diabetes: the SCALE obesity and pre-diabetes randomized, double-blind, placebo-controlled, 56-week trial. T-3031-OR. 32nd Annual Scientific Meeting of The Obesity Society, Obesity Week 2-7 November 2014, Boston, MA, USA.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 383-93.
- Gallwitz B, Vaag A, Falahati A, Madsbad S. Adding liraglutide to oral antidiabetic drug therapy: onset of treatment effects over time. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 267-76.
- Garber A, Henry R, Ratner R *et al.* Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009; 373:473-81.
- Garber AJ. Liraglutide in oral antidiabetic drug combination therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(Suppl. 2):13-9.

- Giorda CB, Avogaro A, Maggini *et al*. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients. *Stroke*. 2007;38:1154.
- Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK *et al*. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1979-87.
- Gutzwiler JP, Hruz P, Huber AR *et al*. Glucagon-like peptide-1 is involved in sodium and water homeostasis in humans. *Digestion*. 2006; 73:142-50.
- Gutzwiler JP, Tschopp S, Bock A *et al*. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 89: 3055-61.
- Halpern A, Mancini MC. Diabesity: are weight loss medications effective? *Treat Endocrinol*. 2005;4(2):65-74.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007; 87:1409-39.
- Idorn T, Knop FK, Jørgensen M, Jensen T, Resuli M, Hansen PM, Christensen KF Holst JJ, Hornum M, Feldt-Rasmussen B. Safety and efficacy of liraglutide in patient with type 2 diabetes and end-stage renal disease: protocol for an investigator-initiated prospective, randomised, placebo-controlled, double-blinded, parallel intervention study. *BMJ Open*. 2013;3(4). pii:e002764. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002764.
- Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez O *et al*. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognitive Study. *Arch Neurol* 2008;65:89-93.
- Jacobs MJ, Kleisli T, Pio JR *et al*. Prevalence and control of dyslipidemia among persons with diabetes in the United States. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:263-9.
- Jelsing J, Vrang N, Raun K, Knudsen LB. Liraglutide induced anorexia is not mediated by brainstem GLP-1 neurons. *Diabetes*. 2011; 60(Suppl. 1):A297.
- Jendle J, Nauck MA, Matthews DR *et al*. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:1163-72.
- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J *et al*. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005; 28:1083-91.
- Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL *et al*. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:275-86.
- Krempf M, Astrup A, le Roux CW, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, et al Liraglutide 3.0 mg reduces body weight and improves cardiometabolic risk factors in

overweight/obese adults: the SCALE Obesity and Prediabetes randomized trial Abstract, 50th EASD Annual Meeting, Vienna, Austria, Sep 2014.

Kushner R, Bode B, Lewin A, Skjøth T et al. Weight loss with liraglutide 3.0 mg is associated with improved health-related quality of life (HRQoL) and treatment satisfaction in overweight or obese adults with type 2 diabetes (T2D): The SCALI diabetes randomized, double-blind, placebo-controlled 56-week trial. T-3030-OR. 32nd Annual Scientific Meeting of The Obesity Society, Obesity Week 2-7 November 2014, Boston, MA, USA.

Larsen PJ, Fledelius C, Knudsen LB, Tang-Christensen M. Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. *Diabetes*. 2001;50:2530-9.

Linnebjerg H, Kothare PA, Park S et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:317-27.

Mancini MC. Novos tratamentos para diabetes tipo 2 – hoje e amanhã. *Endocrinol Prime*. 2011; 4:12-3.

Marques EL, Halpern A, Mancini MC, de Melo ME, Horie NC, Cercato C. Changes in neuropsychological tests and brain metabolism after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; DOI: 10.1210/jc.2014-68.

Marre M, Shaw J, Brandle M, LEAD-1 SU study group et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009; 26: 268-78.

Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck M et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J*. 2013;166(5):823-30.

Melo ME, Mancini MC. Obesidade – como diagnosticar e tratar. RBM. Rev Bras Med (Rio de Janeiro). 2009;66:100-8.

Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 84-90.

Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide-1 [7-36 amide] in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993; 36: 741-4.

Navarro M, Rodriguez de Fonseca F, Alvarez E et al. Colocalization of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2, and glucokinase mRNA

- in rat hypothalamic cells: evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitory signal for food and water intake. *J Neurochem*. 1996;67:1982-91.
- Nicholl SM, Roztocil E, Davies MG. Plasminogen activator system and vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006; 4: 101–116.
- Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos G *et al*. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004; 109: 962-5.
- Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K *et al*. GLP-1 R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes*. 2009; 58: 975-83.
- Nystrom T, Gonon AT, Sjoholm A, Pernow J. Glucagon-like peptide-1 relaxes rat conduit arteries via an endothelium-independent mechanism. *Regul Pept*. 2005; 125: 173-7.
- Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q *et al*. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 287: E1209-15.
- Pajecki D, Halpern A, Cercato C, Mancini M, de Cleva R, Santo MA. Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40(3):191-5.
- Perry T, Lahiri DK, Sambamurti K *et al*. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid- β peptide (A β) levels and protects hippocampal neurons from death induced by A β and iron. *J Neurosci Res*. 2003;72:603-12.
- Perry TA, Greig N. A new Alzheimer's disease interventive strategy: GLP-1. *Curr Drug Targets*. 2004;5:565-71.
- Pratley R, Nauck M, Bailey T, 1860-LIRA-DPP-4 Study Group *et al*. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65:397-407.
- Pratley RE, Nauck M, Bailey T *et al*. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010; 375:1447-56.
- Raun K, von Voss P, Gotfredsen CF, Golozoubova V, Rolin B, Knudsen LB. Liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 analog, reduces body weight and food intake in obese candy-fed rats, whereas a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, vildagliptin, does not. *Diabetes*. 2007;56:8-15.
- Raun K, von Voss P, Knudsen LB. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like

peptide-1 analog, minimizes food intake in severely obese minipigs. *Obesity* (Silver Spring). 2007;15:1710-6.

Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, Study Group UKPDS. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55:1832-39.

Russell-Jones D, Sesti G, Garber *et al.* Liraglutide causes reductions in body weight both in patients with and without gastrointestinal side effects. *Diabetes*. 2010; 59(Suppl. 1): A493.

Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Liraglutide Effect and Action in Diabetes : (LEAD-5) met+SU Study Group *et al.* Liraglutide vs. insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52:2046-55.

Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen *et al.* The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* 2014;124(10):4473-88.

Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006;12:694-99.

Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001;37:1053-9.

Steen E, Terry BM, Rivera E *et al.* Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis*. 2005;7:63-80.

Steensgaard DB, Thomsen JK, Olsen HB, Knudsen LB. The molecular basis for the delayed absorption of the once daily human GLP-1 analogue, liraglutide. *Diabetes* 2008; 57(Suppl. 1): A164.

UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249-58.

Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP *et al.* A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4382-9.

Vilsbøll T, Agersø H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 220-4.

Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of

- randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344: d7771.
- Vilsbøll T, Garber AJ. Non-glycaemic effects mediated via GLP-1 receptor agonists and the potential for exploiting these for therapeutic benefit: focus on liraglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14 Suppl 2:41-9.
- Vilsbøll T, Knop FK, Christensen M, Gluud LL. Weight-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a meta-analysis. *Diabetes*. 2011; 60(Suppl. 1): A315.
- Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced post-prandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide-1 in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001; 50:609-13.
- Vrang N, Jelsing J, Raun K, Knudsen LB. Liraglutide regulates key hypothalamic appetite-related signals in diet-induced obese rats (Abstract 159). *Diabetologia*. 2010; 53(Suppl. 1): S72.
- Vrang N, Jelsing J, Raun K, Knudsen LB. The effect of liraglutide on gastric emptying and bodyweight is not mediated by vagal afferents nor the area postrema (Abstract 587). *Diabetologia*. 2011; 54(Suppl. 1): S241.
- Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, Aronne L NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1443-51. Erratum in: *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1514.
- Wei Y, Mojsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett*. 1995;358:219-24.
- Young AA, Gedulin BR, Bhavsar *et al*. Glucose-lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic *rhesus* monkeys (*Macaca mulatta*). *Diabetes*. 1999; 48: 1026-34.
- Zammit G, Foster G, Rosenberg R, Aronne *Let al*. Improvements in sleep apnea endpoints and quality of life are related to the degree of weight loss: results from the randomized, double-blind SCALE sleep apnea trial. T-2144-P. 32nd Annual Scientific Meeting of The Obesity Society, Obesity Week 2-7 November 2014 Boston, MA, USA.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*. 2002;359: 824-30.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, LEAD-4 Study Investigators *et al*. Efficacy and safety of

the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4). Diabetes Care 2009; 32: 1224-30.

Antidepressivos e Anticonvulsivantes no Tratamento de Transtornos Alimentares e Obesidade

Adriano Segal e Debora Kinoshita Kussunoki

Introdução

O arsenal de medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade é muito pequeno e composto, em nosso meio, apenas pelo orlistate e pela sibutramina, substâncias que são abordadas em outros capítulos deste tratado. Aqui, basta dizer que esses agentes apresentam vários estudos comprovando sua efetividade e segurança.

O interesse em agentes úteis porém não aprovados por órgãos normatizadores para o tratamento da obesidade deriva, provavelmente, da enorme dificuldade que este tratamento apresenta: a regra é, infelizmente, a reobtenção de peso (de maior ou de menor intensidade) na quase totalidade dos casos. Assim, virtualmente, qualquer fármaco que tenha ação sobre a redução ponderal é visto com um intenso otimismo que, às vezes, se revela exagerado.

É importante ressaltar que, na área dos transtornos alimentares (TA), boa parte desses medicamentos também pode ser útil.

Neste capítulo, abordaremos alguns destes medicamentos. Os grupos de medicamentos que nos foram destinados são os antidepressivos e os anticonvulsivantes.

Antidepressivos | Considerações gerais

Os antidepressivos mais estudados no tratamento da obesidade são a fluoxetina e a bupropiona. Por outro lado, a venlafaxina apresenta “perda de peso” com possível efeito adverso em suas bulas americana e brasileira. Além destes, a sertralina apresenta também estudos na área. Curiosamente, a fluvoxamina tem excelente potencial de uso com esta indicação mas é relativamente pouco utilizada.

Apesar disso, outros agentes antidepressivos foram pesquisados, como será observado nas tabelas deste capítulo, notadamente para os TA.

Nenhum dos antidepressivos é aprovado para o tratamento de obesidade pela Food and Drug Administration (FDA) nem pela Anvisa. Apesar disso, combinações de bupropiona com outros fármacos deverão estar proximamente no mercado, ao menos nos EUA, como será abordado adiante.

Por outro lado, a fluoxetina em doses elevadas (60 mg/dia) é aprovada para o tratamento da bulimia nervosa (BN). Devido a isso, seu uso em transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) é também muito estudado e frequente.

Anticonvulsivantes | Considerações gerais

Os anticonvulsivantes mais estudados no tratamento da obesidade e em TA em que a compulsão alimentar esteja presente são o topiramato e a zonisamida (não disponível no Brasil até a redação final deste capítulo). A grande limitação dos agentes é o aparecimento de efeitos adversos cognitivos que ambas as substâncias causam em uma parcela não desprezível da população que deles faz uso.

Nenhum dos anticonvulsivantes é aprovado para o tratamento da obesidade ou de qualquer dos TA. Ainda assim, é uma área de interesse, com número crescente de publicações. Combinações com o topiramato também estarão disponíveis em breve nos EUA.

Tratamento medicamentoso da obesidade com antidepressivos e anticonvulsivantes

Qualquer agente que tenha a capacidade de reduzir a ingestão alimentar tem um uso potencial como agente antiobesidade, embora, como já foi dito, nenhum dos antidepressivos ou dos anticonvulsivantes seja aprovado por órgãos normatizadores

para o tratamento da obesidade.

No rol dos aspectos polêmicos nessa área, o tratamento farmacológico tem o maior ou um dos maiores destaques. Defensores ardorosos se digladiam com detratores não menos entusiasmados, intermediados por profissionais que criteriosamente o indicam. E isto vem sendo assim há muitas décadas.

A provável justificativa de tanta polêmica é a escolha do referencial teórico adotado para a compreensão da obesidade. A partir do momento que se identifica a mesma como sendo uma doença crônica e grave, de bases biológicas bem definidas (ainda que não totalmente compreendidas), com comorbidades frequentes e igualmente graves, e que, portanto, requer tratamento farmacológico incisivo, crônico e de eficácia, segurança e tolerabilidade adequadas a longo prazo, esta polêmica perde sua força diante da realidade atual: o citado tratamento é apenas ideal, ele não está ao alcance do conhecimento disponível.

Os fármacos que iremos discutir nesta parte do capítulo são a fluoxetina, a bupropiona, o topiramato e a zonisamida.

► Fluoxetina e inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Existem várias famílias diferentes de receptores de serotonina, com diversos subtipos em algumas delas. A maior parte desses subtipos está nas famílias 5HT1 e 5HT2. Substâncias que inibem a recaptação de serotonina, tais como a fluoxetina e a sertralina, claramente diminuem a ingestão alimentar, porém de um modo temporário e limitado pelos eventuais efeitos adversos. Aparentemente, a fluvoxamina teria efeito mais prolongado, com menor reganho de peso, mas há poucos estudos disponíveis. Ainda assim, há renovado interesse em agentes serotoninérgicos, como demonstrado em um interessante artigo de revisão de 2009.

Em relação ao uso da fluoxetina no tratamento da obesidade, dados de numerosos estudos apontam um efeito superior ao do placebo, dose-dependente, na redução de peso de voluntários de peso normal e, ainda mais marcado, em pacientes obesos. Contudo, como já dissemos, essa perda de peso parece ser limitada. É o agente mais estudado desta categoria de fármacos. A dose mais eficaz em termos de perda de peso e controle de ingestão alimentar é de 60 mg/dia. Uma das limitações da fluoxetina é seu potencial elevado de interações medicamentosas.

A sertralina, menos estudada com esta indicação do que a fluoxetina, parece apresentar efeitos similares, com a vantagem de ter menor chance de interação medicamentosa devido ao seu baixo efeito sobre a família citocromo P450. A dose parece ser também maior do que aquela indicada para boa parte dos transtornos psiquiátricos em que seu uso é indicado, como 150 mg/dia, porém dados relativos a este aspecto são mais escassos do que em relação à fluoxetina.

Um aspecto importante a ser ponderado quando da indicação de ISRS em pacientes obesos é, paradoxalmente, o do ganho de peso. Em pacientes deprimidos em tratamento ele pode significar a recidiva ou resíduo de sintomas em depressões atípicas. Mas quando há aumento agudo de peso ou o ganho continua mesmo após a remissão do quadro psiquiátrico, podemos pensar em efeito colateral relacionado com o medicamento. Os antidepressivos mais comumente relacionados com aumento de peso corporal são os tricíclicos e os inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), mas os inibidores relativos de recaptura de serotonina (ISRS) também podem estar implicados em ganho ponderal. Assim, apesar de os ISRS poderem ser utilizados com mais tranquilidade, a longo prazo, não só o efeito sacietógeno e anorexígeno desses fármacos se perde como eles podem induzir um moderado a grande aumento de peso. Em estudos clínicos controlados, notou-se que a maioria dos ISRS produziu um aumento de 3 kg a 4 kg após 6 a 12 meses de tratamento, que pode ser contornado com orientação nutricional e exercícios adequados.

► Bupropiona e suas combinações

As linhas de pesquisa para agentes antiobesidade incluem uma vasta gama de frentes de atuação, dada a complexidade da doença. Dentre eles a bupropiona, o topiramato e a zonisamida (esses últimos discutidos a seguir) são agentes de destaque.

A bupropiona, utilizada para tratamento de tabagismo, depressão e diminuição primária da libido feminina, apresenta melhor perfil de ação ponderal, com manutenção ou perda de peso mesmo a longo prazo, mas provavelmente pelo aumento da termogênese do que diminuição da ingestão calórica. A dose utilizada é de 300 a 400 mg/dia. No nosso meio não dispomos, até o momento da redação final deste capítulo, de apresentações de liberação lenta, assim deve-se fracionar a dose para diminuir o

risco de eclosão de crises convulsivas associadas ao fármaco.

Dois compostos interessantes que usam a bupropiona são Contrave® (com naltrexona), já no mercado, e o Empatic® (com zonisamida), ainda não no mercado.

► Topiramato e suas combinações

O topiramato é um anticonvulsivante aprovado para tratamento de quadros epilépticos e enxaqueca. Ele atua em receptores do ácido gama-amino butírico (GABA) e inibindo a anidrase carbônica, efeito este que pode ser responsável pela perda de peso continuada por até 18 meses descrita nos primeiros estudos.

Seu uso é limitado pelo seu perfil de efeitos adversos que inclui parestesias, perversões de paladar, cálculos renais, alterações cognitivas importantes e, mais raramente, glaucoma agudo. Em termos práticos, os efeitos que interromperam estudos do topiramato como agente antiobesidade foram os neuropsicológicos: alterações cognitivas e de fluxo de pensamento, sonolência, dificuldade para achar palavras.

Um composto combina a fentermina com topiramato de liberação controlada. Seu nome comercial é Qsymia® e foi aprovado pela FDA após rejeição inicial (quando se chamava Qnexa®).

► Zonisamida

A zonisamida é também um anticonvulsivante aprovado para tratamento de quadros epilépticos. Ela atua inibindo fracamente a anidrase carbônica.

Em estudos em pacientes epilépticos, ela provocou perda de peso, o que gerou atenção em termos de ser um possível agente antiobesidade. Porém, nesses pacientes, seu uso foi associado a tonturas, alterações cognitivas e sonolência e, mais raramente, nefrolitíase e doenças hematológicas.

Já citamos sua combinação com a bupropiona, sob o nome de Empatic®.

Tratamento medicamentoso dos transtornos alimentares com antidepressivos e anticonvulsivantes

Como esta obra se dedica à obesidade, optamos por não incluir nesta parte do capítulo

a anorexia nervosa (AN). Falaremos da bulimia nervosa (BN), do transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) e da síndrome do comer noturno (SCN). Na Tabelas 67.1 e 67.2, apresentaremos os critérios diagnósticos dos 2 primeiros quadros, respectivamente, adaptados do DSM V, e na Tabela 67.3, apresentaremos os critérios propostos para SCN.

► **Bulimia nervosa**

A BN é um quadro mais frequente e também mais responsivo a tratamentos combinados, ao menos de modo agudo, quando comparada à AN. Sua prevalência estimada é de 1 a 3% e sua incidência é de 28,8/100.000 mulheres/ano e de 0,8/100.000 homens/ano. Apesar desses dados, há estimativas mais impressionantes descritas na literatura, notadamente quando transtornos alimentares sem outra especificação (TASOE), clinicamente muito parecidos com a BN, são levados em consideração.

Sua mortalidade chega a 1%. Apesar disso, sua morbidade pode ser maior, ou seja, a evolução com maior número de recorrências é mais frequente.

■ *Opções farmacoterapêuticas disponíveis | Bulimia nervosa*

Para o tratamento da BN, vários estudos demonstraram efeito positivo dos antidepressivos, notadamente os ISRS. Apesar das metodologias variáveis, isso sugere serem eles os agentes de primeira escolha (como já mencionado, apenas a fluoxetina é aprovada com esta indicação).

Além destes, a bupropiona, a venlafaxina, o topiramato e a zonisamida e outras substâncias foram estudados. A bupropiona foi associada ao aumento de convulsões em pacientes com vômitos, por isso não é indicada para pacientes que provoquem ou apresentem vômitos repetidos. Nas Tabelas 67.4, 67.5 e 67.6, mostraremos os fármacos mais usados, segundo seus grupamentos farmacológicos.

Tabela 67.1 Critérios diagnósticos para bulimia nervosa, DSM V.

A. Episódios recorrentes de comer compulsivo, caracterizados por:

- Comer, dentro de um período restrito de tempo (p. ex., 2 h), uma quantidade de comida notoriamente maior do que outra pessoa comeria no mesmo período de tempo e nas mesmas circunstâncias
- Sensação de falta de controle sobre a ingestão alimentar

- Sensação de falta de controlo sobre a ingestão alimentar.

- B. Comportamentos compensatórios inadequados e recorrentes com a intenção de não ganhar peso, tais como vômito autoinduzido, mau uso de laxantes, diuréticos, enemas ou outras medicações, jejuns ou exercício abusivo.
- C. Ambos os episódios de comer compulsivo e os comportamentos compensatórios inadequados ocorreram, em média, ao menos 1 vez por semana, nos últimos 3 meses.
- D. A autoavaliação está excessivamente ligada à forma corporal e ao peso.
- E. O quadro não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa.

Especifique remissão: parcial ou completa.

Especifique gravidade: leve (1 a 3 episódios compensatórios por semana), moderada (4 a 7 episódios compensatórios por semana), grave (8 a 13 episódios compensatórios por semana) ou extrema (mais de 14 episódios compensatórios por semana).

Tabela 67.2 Critérios para diagnóstico de transtorno da compulsão alimentar periódica, DSM V.

- A. Episódios de compulsão alimentar recorrentes. Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado por ambos os seguintes:
- Comer, em um período definido de tempo (como em um período 2 h de duração), uma quantidade de comida definitivamente maior do que a maior parte das pessoas comeria em um período similar de tempo e sob circunstâncias similares
 - Sensação de falta de controle sobre a ingestão durante o episódio (sentir que não se consegue parar de comer ou que não consegue controlar o que ou o quanto se está comendo).
- B. Os episódios de compulsão alimentar estão associados a 3 (ou mais) dos seguintes:
- Comer muito mais rapidamente do que o habitual
 - Comer até se sentir desconfortavelmente cheio
 - Comer grandes quantidades de comida quando não fisicamente com fome
 - Comer sozinho por sentir envergonhado pela quantidade que come
 - Sentir-se mal a respeito de si, deprimido ou muito culpado após comer assim.
- C. Angústia importante em relação aos episódios de compulsão alimentar está presente.
- D. Os episódios de compulsão alimentar ocorrem, em média, pelo menos 1 vez/semana, por 3 meses.
- E. Os episódios de compulsão alimentar não estão associados ao uso regular de comportamentos compensatórios impróprios e não ocorrem exclusivamente durante a presença de anorexia nervosa ou bulimia nervosa.

Especifique remissão: parcial ou completa.

Especifique gravidade: leve (1 a 3 episódios de compulsão alimentar por semana), moderada (4 a 7 episódios de compulsão alimentar por semana), grave (8 a 13 episódios de compulsão

alimentar por semana) ou extrema (mais de 14 episódios de compulsão alimentar por semana).

Tabela 67.3 Critérios propostos para diagnóstico de síndromedo comer noturno.

- A. Anorexia matinal
- B. Hiperfagia vespertina (episódios recorrentes de comer noturno, caracterizados por comer após o despertar do sono ou pelo consumo de excesso de comida após a refeição da noite. Há consciência e recordação da alimentação)
- C. Insônia inicial e despertares seguidos de ingestão alimentar
- D. Sintomas e síndromes ansiosos e depressivos costumam estar presentes
- E. Sem comportamentos compensatórios
- F. Sem episódios de compulsão alimentar
- G. Paciente se encontra em vigília nos episódios de ingestão que seguem os despertares.

Tabela 67.4 Psicofármacos e bulimia nervosa (BN).

Grupo		Fármaco	Dose (mg/dia)	Efeito esperado	Cuidados especiais
Cíclicos		Imipramina* e desipramina*+	Doses antidepressivas	Melhora dos comportamentos alimentares e efeito antidepressivo	Pacientes com risco de suicídio (superdosagem pode ser letal)
		Amitriptilina*	Doses antidepressivas	Efeito antidepressivo	ganho de peso
ISRS		Fluoxetina*+	60 a 80	Melhora dos comportamentos alimentares e efeito antidepressivo, efeito anti-OC	Desistência juntamente com efeitos sexuais adversos
		Fluvoxamina	100 a 300	Melhora dos comportamentos alimentares mesmo a longo prazo e efeito antidepressivo,	Interação medicamentosa

			efeito anti-OC	
	IMAOs	Doses antidepressivas	Melhora dos comportamentos alimentares e efeito antidepressivo, efeito anti-OC	Restrições dietéticas co os IMAO
Anticonvulsivantes	Topiramato	25 a 400 (dose média de 100)	Melhora dos comportamentos alimentares e efeito antidepressivo	Dificuldades cognitivas, piora de quadros psiquiátricos cálculos renais relatos de glaucoma, dividir dose
	Zonisamida+	100 a 600		Dificuldades cognitivas, complicações psicológicas

ISRS⁺: inibidores seletivos de recaptura de serotonina; OC: obsessivo-compulsivo; IMAO: inibidor da monoamino-oxidase.

* Estudos controlados realizados com esta finalidade; [†]Não disponível no Brasil. (Fontes: APA, 2000; Appolinario e Bacalchuk, 2002; Zhu e Walsh, 2002; Hedges et al., 2003; Hoopes et al., 2003; Kaplan, 2003; Pederson et al., 2003; Mitchell et al., 2003; Wang et al., 2003; Walsh et al., 2004; McElroy et al., 2004; Faris et al., 2006; Westenberg e Sandner, 2006; McElroy et al., 2009).

► Transtorno da compulsão alimentar periódica

Apesar de sua recente passagem do Apêndice B do DSM IV (Conjunto de critérios eixos propostos para estudos adicionais, APA, 1994) para o capítulo de TA como uma categoria distinta no DSM V, o TCAP é visto por muitos como sendo um sintoma complexo ou como um marcador de transtorno psiquiátrico, inclusive pelo primeiro autor a descrevê-lo.

Sua prevalência pode variar de 0,7 a 4% na população geral, chegando a 75% em pacientes de programas de controle de peso. A distribuição por sexo segue a seguinte proporção: 15 mulheres para cada 10 homens. Parece haver um aumento de prevalência

diretamente proporcional ao peso.

■ *Opções farmacoterapêuticas disponíveis | Transtorno da compulsão alimentar periódica*

Aqui também, a exemplo dos demais TA, os resultados obtidos com equipes multiprofissionais são superiores. Ao contrário da BN, não há polêmica quanto à adequação ou não da promoção de perda de peso acoplada ao tratamento do TCAP em pacientes obesos: esta perda é indicada.

Há uma série de fármacos disponíveis para o uso em TCAP, porém como ele não é reconhecido com um TA, não há fármacos aprovados pela FDA ou pela Anvisa.

Devido ao proposto para este capítulo, não abordaremos a sibutramina nem o orlistate no tratamento do TCAP, dado que não são nem antidepressivos nem anticonvulsivantes. Mas vale lembrar que ambos podem ser usados (o segundo, como efeito aversivo).

Outra medicação que não abordaremos aqui é a Lisdexanfetamina (LDA) recentemente aprovada pelo FDA para o tratamento do TCAP. Ela é a primeira medicação aprovada para o TCAP. A LDA é um profármaco da dextroanfetamina (DA). Após administração por via oral, a LDA é absorvida rapidamente a partir do trato gastrintestinal e hidrolisada à DA, responsável pela atividade do fármaco. A LDA não é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450 (bula do Venvanse).

► **Síndrome do comer noturno (SCN)**

A SCN é caracterizada por hiperfagia de ocorrência predominantemente noturna (despertares durante a madrugada, em geral após 2 h a 3 h do início do sono, e subsequente episódio de ingestão alimentar). Mais de 50% da ingestão calórica diária destes indivíduos costuma ocorrer no período da noite. A prevalência estimada é de 1,5% na população geral até 27% em pacientes com obesidade mórbida.

Tabela 67.5 Psicofármacos e transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP).

Grupo	Fármaco	Dose (mg/dia)	Efeito esperado	Cuidados especiais

Antidepressivos

ISRS	Citalopram*	20 a 60	Diminuição da frequência e intensidade dos binges, diminuição de peso, tratamento de sintomas depressivos associados	Cuidados com interação medicamentosa: outros agentes antiobesidade, anti-hipertensivos, antidiabéticos.
	Fluvoxamina*	50 a 300		
	Sertralina*	50 a 300 (dose média: 150)		
	Fluoxetina*	60 a 80		
	Fluvoxamina	100 a 300	Diminuição da frequência e intensidade dos <i>binges</i> , diminuição de peso, tratamento de sintomas depressivos associados a ausência de bloqueio H1, noradrenérgico ou colinérgico	Interação medicamentosa
Outros	Venlafaxina	75 a 300	Diminuição da ingestão, aumento discreto do gasto calórico.	Hipertensão
	Bupropiona	300	Melhora dos comportamentos alimentares e efeito antidepressivo	Risco aumentado de convulsões

Anticonvulsivantes

				Risco de dificuldades cognitivas, piora de quadros psiquiátricos, cálculos renais, relatos de
--	--	--	--	---

	Topiramato*	25 a 400 (dose média de 100)	Melhora dos comportamentos alimentares e diminuição do peso	glaucoma Dividir dose, orientar hidratação abundante e atividade física. Titulação da dose deve ser lenta (aumentos de 25 mg/dia a cada 2 semanas)
	Zonisamida+*	100 a 600	Melhora dos comportamentos alimentares e diminuição do peso	Dificuldades cognitivas, complicações psicológicas

ISRS: inibidores seletivos de recaptura de serotonina.

*Estudos controlados realizados; [†]Não disponível no Brasil.

(Fontes: Segal, 1999; APA, 2000; Appolinario e Bacalchuk, 2002; Carteret *et al.*, 2003; McElroy *et al.*, 2003; Segal *et al.*, 2004; Appolinario e McElroy, 2004; Westenberg e Sandner, 2006; McElroy *et al.*, 2009).

Tabela 67.6 Psicofármacos e síndrome do comer noturno (SCN).

Grupo	Fármaco	Dose (mg/dia)	Efeito esperado	Cuidados especiais
Antidepressivos ISRS	Sertralina*	50 a 300 (dose média: 150)	Melhora do padrão alimentar e de sono	–
Anticonvulsivantes	Topiramato+	25 a 400 (dose média de 100)	Melhora dos comportamentos alimentares, indução do sono e efeito antidepressivo	Risco de dificuldades cognitivas, piora de quadros psiquiátricos, cálculos renais, relatos de glaucoma Dividir dose, orientar hidratação abundante e

atividade física.
Titulação da dose deve ser lenta (aumentos de 25 mg/dia a cada 2 semanas)

ISRS: Inibidores seletivos de recaptura de serotonina.

*Com estudo controlado; [†]Sem estudos controlados.

Fonte: Stunkard e Allison, 2003b; Winkelman, 2003; O'Reardon *et al.*, 2005; O'Reardon *et al.*, 2006.

■ *Opções farmacoterapêuticas disponíveis | Síndrome do comer noturno*

Ao contrário do TCAP, a SCN está nos primeiros tempos de estudos, com poucas opções terapêuticas adequadamente estudadas. Um dos motivos é a relativa falta de uniformidade de critérios diagnósticos. Contudo, parece responder bem ao topiramato e aos ISRS, sendo a sertralina o fármaco mais estudado dentre todos.

Bibliografia recomendada

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (DSM IV). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (DSM V). Washington, DC: American Psychiatric Press, 2013.

American Psychiatric Association. Practice guideline for 2nd the treatment of patients with eating disorders. Psychiatric Association, 2000.

Appolinario JC, Bacaltchuk J. Tratamento farmacológico dos transtornos alimentares Rev Bras Psiquiatr. 2002; 24(Suppl 3):54-9.

Appolinario JC, Bacaltchuk J. Overview of agents with efficacy in binge eating. In McElroy SL, Allison DB, Bray GA, eds. Obesity and mental disorders. New York Taylor and Francis; 2006. p. 289-306.

Appolinario JC, McElroy SL. Pharmacological approaches in the treatment of bing eating disorder. Curr Drug Targets. 2004; 5(3):301-7.

Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Pierro *et al.* Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. Epilepsy Behav. 2009; 14(1):202-9.

Azevedo AP, Santos C, Alóe F, Segal A. Síndrome alimentar noturna. Pôster apresentado no 5º Encontro Brasileiro de Transtornos Alimentares e Obesidade. Gramado, RS, 19 a 21 de junho de 2003.

Bula de Efexor XR. Disponível em:<http://www.bulas.med.br/p/wyeth+consumer-32583.html-C=A&V=66506F737449443D3130383136266163743D70>. Acesso em: 29/11/2009.

Bula do Venvanse: http://www.shire.com.br/documents/Venvanse_Bula-Profissional.pdf

Carter WP, Hudson JI, Lalonde JK, Pindyck L, McElroy SL, Pope HG. Pharmacological treatment of binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2003; 34 (Suppl):S74-88.

Cercato C, Roizenblatt VA, Leanca CC, Segal *et al.* A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond).* 2009; 33(8):857-65.

Faris PL, Eckert ED, Kim SW, Meller WH, Pardo JV, Goodale RL, Hartman BL. Evidence for a vagal pathophysiology for bulimia nervosa and the accompanying depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2006; 92(1):79-90.

Food and Drug Administration news on Lisdexamfetamine: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm432543.htm>

Garfield AS, Heisler LK. Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. *J Physiol.* 2009; 587(Pt 1):49-60.

Hay PJ. Epidemiologia dos transtornos alimentares: estado atual e desenvolvimentos futuros. *Rev Bras Psiquiatr.* 2002; 24 (Suppl 3):13-17.

Hedges DW, Reimherr FW, Hoopes SP, Rosenthal NR, Kamin M, Karim RA. Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part 2: improvement in psychiatric measures. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64(12):1449-54.

Hoopes SP, Reimherr FW, Hedges DW, Rosenthal NR, Kamin M, Karim R, Capece JA, Karvois D. Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part 1: improvement in binge and purge measures. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64(11):1335-41.

Kaplan AS. Academy for eating disorders international conference on eating disorders. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003; 12(8):1441-3.

Klonoff DC, Greenway F. Drugs in the pipeline for the obesity market. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2(5):913-8.

McElroy SL, Hudson JI, Malhotra S, Welge JA, Nelson EB, Keck PE. Citalopram in the treatment of binge-eating disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64(7): 807-13.

McElroy SL, Kotwal R, Hudson JI, Nelson EB *et al.* Zonisamide in the treatment of binge-eating disorder: an open-label, prospective trial. *J Clin Psychiatry.* 2004a; 65(1): 50-6.

- McElroy SL, Shapira NA, Arnold LM, Keck PE *et al.* Topiramate in the long-term treatment of binge-eating disorder associated with obesity. Erratum in: J Clin Psychiatry. 2005; 66(1):138. J Clin Psychiatry; 2004b; 65(11):1463-9.
- McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, Keck PE *et al.* Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. CNS Drugs. 2009; 23(2):139-56.
- Mitchell JE, de Zwaan M, Roerig JL. Drug therapy for patients with eating disorders. Curr Drug Target. CNS Neurol Disord. 2003; 2(1):17-29.
- O'Reardon JP, Peshek A, Allison KC. Night eating syndrome: diagnosis, epidemiology and management. CNS Drugs. 2005; 19(12):997-1008.
- O'Reardon JP, Allison KC, Martino NS, Lundgren JD *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of night eating syndrome. Am J Psychiatry. 2006; 163(5):893-8.
- Orexigen Therapeutics Inc. Disponível em: <http://ir.orexigen.com/phoenix.zhtml?c=207034&p=irol-newsArticle&ID=1308920&highlight>. Acesso em: 29/11/2009.
- Pawlow LA, O'Neil PM, Malcolm RJ. Night eating syndrome: effects of brief relaxation training on stress, mood, hunger, and eating patterns. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003; 27(8):970-8.
- Pederson KJ, Roerig JL, Mitchell JE. Towards the pharmacotherapy of eating disorders. Expert Opin Pharmacother. 2003; 4(10):1659-78.
- Presnell K, Stice E. An experimental test of the effect of weightloss dieting on bulimic pathology: tipping the scales in a different direction. J Abnorm Psychol. 2003; 112(1):166-70.
- Ryan DH. Pharmacologic agents in the treatment of obesity. In: McElroy SL, Allison DB, Bray GA, eds. Obesity and mental disorders. New York: Taylor and Francis 2006. p. 261-88.
- Segal A. Obesidade e comorbidade psiquiátrica: caracterização e eficácia terapêutica de atendimento multidisciplinar na evolução de 34 pacientes. Tese de Doutorado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1999, 289 p.
- Segal A, Kussunoki DK. Depressão e síndrome metabólica. In: Louzã Neto MR, Elki H, eds. Psiquiatria básica. 2^a ed. Porto Alegre: Roca, 2007. p. 372-80.
- Segal A, Kussunoki DK. Transtornos da alimentação: obesidade e psiquiatria. In: Giacaglia LR, da Silva MER, dos Santos RF, Santana FWR. Tratado de síndrome metabólica. São Paulo: Roca, 2003.
- Segal A, Kussunoki DK, Larino, MA. Post-surgical refusal to eat: Anorexia nervosa or bulimia nervosa or a new eating disorder? A case series. Obes Surg. 2004; 14: 353-69.
- Stunkard AJ, Allison KC. Binge eating disorder: disorder or marker? Int J Eat Disord.

- 2003a; 34 (Suppl):S107-16.
- Stunkard AJ, Allison KC. Two forms of disordered eating in obesity: binge eating and night eating. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003b; 27(1):1-12.
- Supuran CT, Di Fiore A, De Simone G. Carbonic anhydrase inhibitors as emerging drugs for the treatment of obesity. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008; 13(2):383-92.
- Wadden TA, Foster GD, Sarwer DB, Anderson DA, Gladis M, Sanderson RS, Letcher RV, Berkowitz RI, Phelan S. Dieting and the development of eating disorders in obese women: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(3):560-8.
- Walsh BT, Fairburn CG, Mickley D, Sysko R, Parides MK. Treatment of bulimia nervosa in a primary care setting. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(3):556-61.
- Wang PW, Ketter TA, Becker OV, Nowakowska C. New anticonvulsant medication uses in bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2003; 8(12):930-2, 941-7.
- Westenberg HGM, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract*. Apr 2006; 60(4): 482-491.
- Winkelman JW. Treatment of nocturnal eating syndrome and sleep-related eating disorder with topiramate. *Sleep Med*. 2003; 4(3):243-6.
- Zarzar MN, Graham J, Roberts J, Thompson *et al*. Effectiveness and weight effects of open-label lamotrigine with and without concomitant psychotropic medications in patients with bipolar I disorder. *MedGenMed*. 2007; 9(2):41.
- Zhu AJ, Walsh BT. Pharmacologic treatment of eating disorders. *Can J Psychiatry* 2002; 47(3):227-34.

Associações de Medicamentos no Tratamento da Obesidade

Eduardo Lorena e Alfredo Halpern

Introdução

A obesidade é doença crônica, de prevalência e incidência progressivamente crescentes. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam em 1 bilhão o número de pessoas com sobrepeso ou obesidade no mundo, sendo pelo menos 300 milhões de obesos. A obesidade aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCV), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e outras afecções, como o câncer, contribuindo para o declínio da longevidade dos indivíduos obesos.

Dieta, mudanças comportamentais e atividade física fazem parte da abordagem inicial para o tratamento da obesidade, mas frequentemente falham em promover perda e manutenção do peso a longo prazo. O tratamento farmacológico é apropriado para a maioria dos pacientes, associado às modificações no estilo de vida para facilitar a perda de peso e prevenir seu reganho.

Os fármacos antiobesidade estão indicados quando o índice de massa corporal (IMC) é $> 30 \text{ kg/m}^2$ e quando o IMC for $> 27 \text{ kg/m}^2$ e o indivíduo tiver doenças associadas à obesidade, como o DM2 ou a HA.

As maiores limitações da farmacoterapia antiobesidade são a eficácia modesta observada com os medicamentos atualmente disponíveis e a atual disponibilidade de apenas 2 medicações (sibutramina e orlistate) para o tratamento a longo prazo da obesidade, embora, possivelmente, ainda haja lugar para os medicamentos catecolaminérgicos. Em estudos randomizados, essas 2 medicações promoveram perdas

de peso superiores ao placebo, sendo que a proporção daqueles que perderam mais de 5% do peso inicial variou entre 54 e 55% dos tratados com sibutramina ou orlistate *versus* 27 a 33% do placebo, e entre 26 e 28% *versus* 10 a 14% quando analisados os que perderam mais de 10% do peso inicial. Entretanto, menos de 10% dos pacientes continuavam utilizando as medicações após 1 ano. Fatores como o desconforto com o uso crônico e, por vezes, a tolerabilidade com as medicações são razões possíveis. Outro motivo seria a perda de peso observada ser menor que a esperada pelo paciente, levando à desmotivação e ao abandono do tratamento.

Para que ocorra perda de peso, a terapia medicamentosa deve ser capaz de reduzir a ingestão calórica, diminuindo o apetite ou aumentando a saciedade, reduzindo a absorção de nutrientes ou aumentando o gasto calórico. Várias medicações já foram utilizadas para este tratamento, e as atualmente disponíveis no Brasil estão listadas na Tabela 68.1.

Existem outras medicações que são utilizadas para o tratamento da obesidade, apesar de não aprovadas para esta indicação, incluindo os antidepressivos fluoxetina e bupropiona e os anticonvulsivantes topiramato e zonisamida. A fluoxetina, na dose de 60 mg/dia, se mostrou superior ao placebo nas primeiras 20 semanas de tratamento, mas, após 52 semanas, a perda de peso observada foi similar ao placebo. Demonstrou-se, em estudos, que a bupropiona de liberação lenta, isoladamente, em doses variando entre 300 e 400 mg/dia e tempo de tratamento entre 24 e 48 semanas, foi efetiva em promover perda de peso. Estudos com o topiramato e a zonisamida para o tratamento da epilepsia mostraram como efeito colateral a perda de peso. Em estudos realizados para avaliação da perda de peso em indivíduos obesos não epilépticos demonstrou-se perda de peso variando entre 5,2 kg e 20 kg.

A variação das respostas ao tratamento, tanto entre as medicações como entre os indivíduos submetidos ao mesmo tratamento, reflete a complexidade da obesidade. Isto é observado também no tratamento de outras doenças, como a artrite reumatoide, hipertensão e diabetes *mellitus*. Sexo, idade, hábitos alimentares, condição de saúde, uso de outras medicações concomitantes, etilismo e tabagismo, fatores culturais, comportamentais e psicológicos podem, em parte, explicar esta heterogeneidade. Entretanto, quando considerado que a obesidade é uma doença multifatorial, na qual os fatores ambientais se associam a fatores genéticos e outras condições para o

aparecimento da doença, é esperado que o uso de monoterapia tenha resultados insatisfatórios. Assim como no tratamento da hipertensão, em que a associação de anti-hipertensivos com mecanismos de ação diferentes é amplamente utilizada para controle da pressão arterial (PA), o tratamento da obesidade combinando medicamentos que apresentam mecanismos de ação diferentes e que atuem sinergicamente (aumentando o efeito de um ou ambos os medicamentos) ou paralelamente (diminuindo a absorção e a ingestão alimentar, por exemplo) pode resultar em maiores chances de perda do peso e de redução nos índices de abandono do tratamento.

Tabela 68.1 Medicações aprovadas para o tratamento da obesidade.

Fármaco	Nome comercial	Dosagem	Ação
Inibidor da lipase pancreática			
Orlistate	Xenical®	120 mg 3 vezes/dia	Diminuição da absorção de gorduras
	Lipiblock®	120 mg 3 vezes/dia	
Inibidor da recaptação da norepinefrina-serotonina			
Sibutramina*	Reductil® Plenty® Slenfig® Vazy® Saciette® Biomag®	10 a 20 mg/dia	Aumento da saciedade e possível aumento da termogênese

*Embora inúmeros estudos de eficácia e segurança tenham sido realizados em obesos com e sem hipertensão com a dose de 20 mg, a dose máxima para prescrição de sibutramina normatizada pela Anvisa pela RDC nº 25/2010 é de 15 mg.

Prós e contras da terapia medicamentosa combinada

As possíveis vantagens da terapia medicamentosa combinada são as seguintes:

- Aumento da eficácia do tratamento pela atuação sinérgica ou aditiva
- Promoção de sinergismo endógeno
- Medicamentos com ações farmacodinâmicas diferentes e atuando sobre múltiplas vias poderiam “vencer” os mecanismos compensatórios envolvidos na homeostase e

assim prevenir ou retardar a formação do platô durante o esforço para a perda de peso

- Combinação de baixas dosagens poderia reduzir os riscos de efeitos adversos
- Combinação de medicamentos com efeitos colaterais opostos, como uma medicação associada à insônia e outra à sonolência, poderia aumentar a tolerabilidade do tratamento.

Os riscos incluem:

- Aumento da incidência de efeitos colaterais
- Eventos adversos raros, mas sérios, que não foram relatados durante o processo de desenvolvimento da medicação, após o uso da combinação por milhares de pacientes, acontecendo o mesmo com o uso de monoterapia.

História da terapia medicamentosa combinada

► Fentermina e fenfluramina

A fentermina é um agente muito utilizado nos EUA, análogo da anfetamina, com ação noradrenérgica. A perda de peso é resultado da diminuição da ingestão calórica pela redução do apetite, com estudos randomizados prévios mostrando redução de 5 a 15% do peso inicial em até 60% dos pacientes após 16 a 36 semanas de tratamento.

A fenfluramina eleva os níveis sinápticos da serotonina no sistema nervoso central (SNC) pela estimulação da secreção e inibição da recaptação da serotonina. A dexfenfluramina é um D-isômero altamente seletivo da fenfluramina. Os níveis aumentados da serotonina estimulam o hipotálamo, responsável pela saciedade, humor, sede, temperatura corporal, entre outros. Estudo randomizado realizado com a dexfenfluramina demonstrou perda de peso significativamente superior ao placebo.

A associação de fenfluramina e fentermina resultou em diminuição dos efeitos colaterais e aumento da eficácia, mesmo em doses menores, quando comparado ao uso das medicações isoladamente. Esta combinação foi muito utilizada até a proibição do uso de fenfluramina, resultado de relatos de casos de valvopatias e hipertensão pulmonar primária associados ao seu uso.

► Efedrina, cafeína e ácido acetilsalicílico

A efedrina é um agonista-adrenérgico não específico que promove o emagrecimento por aumento da termogênese. A cafeína e o ácido acetilsalicílico diminuem a degradação da efedrina, potencializando sua ação.

Seu uso associado à cafeína e/ou ao ácido acetilsalicílico é uma terapia combinada aprovada como tratamento para perda de peso em muitos países. Em 1977, na Dinamarca, mais de 70 mil pacientes utilizavam a combinação de efedrina com cafeína e ainda fenobarbital, que foi retirado da “fórmula” após relatos de reações cutâneas graves. A combinação de efedrina e cafeína (20/200 mg) 3 vezes/dia durante 24 semanas demonstrou-se mais efetiva que o placebo ou uso isolado destas medicações para perda de peso. A comercialização dessa substância foi suspensa nos EUA em 2004 pelos efeitos adversos cardiovasculares e cerebrovasculares.

Combinações utilizadas

► Com estudos

■ *Topiramato e fentermina*

A fentermina é a principal medicação antiobesidade prescrita nos EUA, mas sua comercialização é proibida na Europa já há alguns anos. Está indicada no tratamento da obesidade por curto período de tempo, apesar de ser prescrita por longos períodos na prática clínica. O topiramato, uma medicação com múltiplos mecanismos farmacológicos de ação e utilizado para tratamento da epilepsia e profilaxia primária da enxaqueca, demonstrou-se eficaz em promover perda de peso em vários estudos, mas a ocorrência frequente de efeitos colaterais neuropsiquiátricos limitou seu uso para tratamento da obesidade. O uso da associação topiramato-fentermina (100 mg a 15 mg) por 24 semanas mostrou-se superior ao uso das medicações isoladamente ou placebo, sendo a perda de peso média de 11,4 kg para a terapia combinada *versus* 6,6 kg com topiramato, 5,3 kg com fentermina e 2,2 kg com placebo. Em outro estudo, com o uso de doses variadas da combinação topiramato-fentermina (respectivamente 92 mg a 15 mg e 46 mg a 7,5 mg), topiramato (92 mg e 46 mg) e fentermina (15 mg e 7,5 mg) por 28 semanas resultaram em maior perda de peso da associação em relação ao uso isolado

das medicações e placebo. A perda de peso com a terapia combinada na dose mais alta foi de 9,2% *versus* 8,5% na dose mais baixa.

Os efeitos colaterais mais comumente observados foram parestesia, tontura, insônia, constipação intestinal, boca seca e alteração do paladar. Outros potenciais efeitos descritos foram depressão, ansiedade, alterações cognitivas (atenção e memória), aumento da frequência cardíaca e teratogenicidade.

Esta combinação foi aprovada em 2012 pela FDA e desde então vem sendo utilizada para perda de peso nos EUA.

■ *Naltrexona e bupropiona*

A bupropiona é utilizada para o tratamento da depressão e do tabagismo. A substância demonstrou eficácia na perda de peso em 3 estudos randomizados. Naltrexona (Revia®), antagonista do receptor opioide utilizado no tratamento do alcoolismo e dependência de opioides, diminuiu a ingestão calórica em estudos com animais, mas falhou em mostrar perda de peso significante em estudos randomizados com humanos. A base para a combinação destes fármacos para promover perda de peso surgiu da observação de que a adição de naltrexona à bupropiona promove a ativação dos neurônios hipotalâmicos da pró-opiomelanocortina (POMC) em uma intensidade maior que quando a bupropiona é administrada isoladamente a ratos. A ativação dos neurônios da POMC resulta no aumento na supressão do apetite e nos níveis do hormônio estimulante dos melanócitos alfa (MSH- α), um neuropeptídio catabólico.

Estudo inicial com duração de 16 semanas demonstrou que a combinação de bupropiona e naltrexona (300 mg/50 mg) foi mais eficaz em promover perda de peso em indivíduos obesos que a terapia com bupropiona (300 mg), naltrexona (50 mg) e placebo. Como as náuseas foram efeitos adversos frequentes nos pacientes recebendo a naltrexona ou a combinação, estudos posteriores com doses menores de naltrexona (48 mg, 32 mg e 16 mg) combinadas à terapia com bupropiona 400 mg/dia resultaram em perdas de peso superiores (4,3%, 5,4% e 5,4%, respectivamente) após 24 semanas de tratamento que o placebo (perda de peso de 0,8%) e maior tolerância com baixas doses. A continuação deste estudo mostrou perda de peso sustentada após 48 semanas de tratamento para a combinação de bupropiona 400 mg/dia e naltrexona nas 3 doses (48 mg, 32 mg e 16 mg) e superior ao uso da bupropiona isoladamente.

Os estudos de fase III Contrave Obesity Research (COR) avaliaram pacientes com e sem diabetes. COR-I, COR-II, COR-BMOD e COR-Diabetes mostraram perda de peso significantemente maior que nos grupos placebo (5,0% em média vs. 1,5%, p < 0,001) com 56 semanas, sendo que 45% dos pacientes obtiveram mais de 5% de perda de peso, comparando com 19% do grupo placebo. A náusea foi o evento adverso mais comum, associado a doses mais elevadas de naltrexona.

Em 2010, o painel de especialistas da FDA aprovou esta combinação de medicação, mas, em 2011, tal autorização foi revista até que estudos de duração mais longa avaliassem os efeitos cardiovasculares desta combinação. Em 2014, após os resultados dos estudos avaliando mais de 8.000 pacientes, foi autorizado que esta combinação fosse comercializada nos EUA.

■ *Sibutramina e orlistate*

A sibutramina e seus metabólitos atuam sobre o sistema nervoso central inibindo a recaptação de serotonina e norepinefrina, resultando na diminuição do apetite e no aumento da saciedade e da termogênese.

Orlistate é um derivado hidrogenado sintético da lipstina que inibe parcialmente as enzimas lipase gástrica, lipase pancreática e carboxil-éster lipase. Estas enzimas atuam hidrolisando os triglicerídos (TG) da dieta em ácidos graxos (AG) e monoglicerídos que são subsequentemente absorvidos pelas células da mucosa do trato gastrintestinal. O orlistate reduz a absorção da gordura ingerida em 30%, aumentando sua excreção nas fezes.

Como os mecanismos de ação destes 2 medicamentos são diferentes, o uso combinado de sibutramina e orlistate foi avaliado em alguns estudos. Em mulheres obesas que já estavam em uso de sibutramina há 1 ano, a associação de orlistate *versus* placebo por 16 semanas não resultou em maior perda de peso. Em estudo randomizado *open-label* de 12 semanas foram comparados o tratamento com dieta isoladamente (n = 19), e dieta associada ao uso de sibutramina (n = 22), orlistate (n = 25), e sibutramina combinada com orlistate (n = 20). O tratamento com dieta, sibutramina e orlistate se mostrou mais efetivo na redução do IMC em relação à monoterapia com orlistate (p < 0,001), mas não significativamente superior à sibutramina isoladamente. Entretanto, orlistate reduziu mais a circunferência abdominal que a terapia combinada (p = 0,015).

e a sibutramina isoladamente ($p = 0,26$).

Wadden *et al.* publicaram estudo que comparou o uso de sibutramina 15 mg/dia, modificações no estilo de vida, sibutramina 15 mg/dia combinada ao orlistate e modificações no estilo de vida. Para todos os grupos, foi prescrita uma dieta com 1.200 kcal a 1.500 kcal por dia. Após 1 ano de tratamento, a perda de peso média foi de $12,1 \pm 9,8$ kg para a terapia combinada, $5,0 \pm 7,4$ kg para a terapia com sibutramina, $6,7 \pm 7,9$ kg para a modificação no estilo de vida e $7,5 \pm 8,0$ kg para sibutramina associada à modificação no estilo de vida ($p < 0,001$).

A associação de sibutramina e orlistate é eficaz e promove perda de peso maior que as relatadas em estudos com as medicações isoladamente, tornando-se uma opção válida para o tratamento da obesidade a curto e a longo prazos.

► Off-label

■ *Orlistate e medicações noradrenérgicas*

A associação de orlistate com medicações noradrenérgicas é utilizada na prática clínica frequentemente. Entretanto, não há estudos randomizados controlados que tenham sido realizados para avaliação da segurança desta associação. Mas, considerando que os mecanismos de ação são diferentes e as características farmacodinâmicas das medicações não implicam maior risco de efeitos colaterais com a associação, o uso de orlistate na dose de 120 mg, 2 ou 3 vezes/dia antes das refeições e de catecolaminérgico, conforme dosagem característica, implica efeito aditivo na perda de peso, validando a combinação para o tratamento da obesidade. Apesar de os estudos realizados com os catecolaminérgicos terem sido realizados, em sua maioria, por período de tempo inferior a 24 semanas, o uso de dietilpropiona por 54 semanas mostrou-se seguro e a associação poderia ser utilizada a longo prazo.

■ *Orlistate e topiramato*

O uso isolado do topiramato para tratamento da obesidade não está indicado em função de os efeitos colaterais apresentados diminuírem muito a tolerabilidade e segurança da medicação. Entretanto, para grupos específicos de pacientes, como aqueles que apresentam obesidade associada a condições que indicariam a necessidade de terapia

com topiramato, como enxaqueca, epilepsia ou transtornos de ansiedade, por exemplo, a associação do orlistate para a adição do efeito sobre a perda de peso parece razoável, uma vez que novamente os mecanismos de ação são diferentes e não há interação das medicações.

■ *Orlistate e antidepressivos*

Os transtornos ansiosos e a depressão são considerados fatores de risco para a obesidade. O tratamento destas doenças com medicações antidepressivas resulta muitas vezes em perda de peso. O uso destas medicações pode contraindicar o uso de medicações noradrenérgicas ou a sibutramina para o tratamento da obesidade. Entretanto, a adição do orlistate não está contraindicada e é uma opção válida para o tratamento da obesidade nestas condições.

■ *Sibutramina e topiramato*

A sibutramina e o topiramato atuam sobre o sistema nervoso central, por meio de mecanismos de ação diferentes. Ambas levaram à perda de peso sustentada em estudos realizados com o uso das medicações isoladamente, sendo racional a ideia de associação de ambas as medicações para tratamento da obesidade. Na prática clínica, isto tem sido realizado, mas não foram feitos estudos randomizados controlados que pudessem confirmar a segurança desta associação, devendo seu uso ser cauteloso, individualizado e empregado exclusivamente naqueles pacientes nos quais as terapias prévias realizadas não tenham sido eficazes em promover perda de peso sustentada, ou naquelas condições em que o uso do topiramato é indicado independentemente da obesidade (enxaqueca, epilepsia e transtorno ansioso).

Racionalização do tratamento | Condições especiais

A obesidade é o principal fator de risco para DM2. Os estudos mostram que a perda de peso é um fator fundamental para alcançar as metas de controle glicêmico. Entretanto, a obesidade não é tradicionalmente abordada no tratamento do DM2. A aderência à dieta e o estímulo da atividade física devem fazer parte da abordagem terapêutica, mas o uso de medicações que possam ajudar no processo de perda de peso não deve ser esquecido. Estudos com a metformina e a exenatida demonstraram a capacidade dessas

medicações em promover perda de peso em indivíduos com DM2. O orlistate mostrou-se eficaz em reduzir a hemoglobina glicada (HbA1c) em indivíduos com diabetes. A associação desta medicação a metformina e exenatida é uma opção terapêutica válida na promoção da perda de peso e, muito provavelmente, no alcance das metas glicêmicas estabelecidas, ainda que, até o momento, não tenham sido realizados estudos que comprovem isto.

Combinações em desenvolvimento

► **Zonisamida e bupropiona**

A zonisamida é um anticonvulsivante que promove perda de peso em indivíduos obesos. A adição de bupropiona mostrou-se mais eficaz na perda de peso que a zonisamida isoladamente. Após 24 semanas de tratamento com zonisamida e bupropiona (400/300 mg), houve mais perda de peso que zonisamida (400 mg), bupropiona (300 mg) ou placebo ($-9,2\%$, $-6,6\%$, $-3,6\%$ e $-0,4\%$, respectivamente). A dose que parece ser mais eficaz para promover perda de peso é a de 360 mg de zonisamida com 360 mg de bupropiona ($8,6\%$ de redução do peso inicial *versus* $1,1\%$ do placebo). Os efeitos colaterais mais comuns foram cefaleia, náuseas, insônia, ansiedade e boca seca. Apesar dos resultados expressivos apresentados, ainda há a necessidade de novos e mais abrangentes estudos para avaliação do uso clínico da combinação.

► **Pranlintida e leptina**

Tanto a pranlintida, um análogo da amilina, utilizada para o tratamento do diabetes, como a leptina, um hormônio produzido pelos adipócitos, promovem perda de peso discreta se utilizados em monoterapia. Estudo com 177 pacientes com sobrepeso ou obesos foram primeiramente tratados com pranlintida e restrição calórica de 40% na dieta, por 4 semanas. Após saída de 21% dos pacientes (9% por perda de peso insuficiente), o restante dos pacientes foi randomizado para receber pranlintida 360 mg, leptina 5 mg ou a combinação de ambos por 20 semanas. A perda de peso observada foi de 9,9 kg para a terapia combinada, 7,2 kg para a pranlintida e 7,2 kg para a leptina. Não houve comparação com placebo. Cada medicação foi administrada separadamente

via injeção subcutânea 2 vezes/dia, totalizando 4 aplicações por dia. Os efeitos adversos observados incluem náuseas e reações cutâneas no local da injeção.

► Glucagon-like peptídio 1 e PYY3-36

O glucagon-*like* peptídio 1 (GLP-1) é um hormônio intestinal secretado rapidamente em resposta à ingestão alimentar. O GLP-1 inibe a secreção de glucagon e o esvaziamento gástrico e estimula a secreção de insulina dependente de glicose, com diminuição da glicemia. A administração periférica de GLP-1 demonstrou redução na ingestão alimentar de indivíduos obesos diabéticos. A exenatida (Byetta®) é um agonista do GLP-1, que, quando administrado por via subcutânea, 2 vezes/dia, leva a perda de peso discreta a moderada em pacientes com DM2. O peptídio YY (PYY3-36) é um hormônio intestinal que também é secretado após a ingestão alimentar. A infusão intravenosa de PYY3-36 resultou em diminuição de 30% na ingestão alimentar. Alguns estudos mostraram que a administração por via oral de GLP-1 2 mg e PYY3-36 1 mg, 1 tabletê de cada, levou à redução da ingestão alimentar.

Considerações finais

A obesidade é uma doença multifatorial de difícil tratamento. A combinação de dieta, atividade física e modificações no estilo de vida é fundamental. A terapia medicamentosa associada é importante para alcançar as metas de redução e manutenção do peso. A combinação de medicamentos para o tratamento da obesidade é uma opção para os casos de refratariedade ao tratamento clínico prévio, ou mesmo como primeira opção para casos selecionados.

As novas associações autorizadas nos EUA para o tratamento da obesidade, bupropiona mais naltrexona e topiramato mais fentermina, mostram que a terapia combinada no tratamento da obesidade faz parte de uma nova fase na abordagem ao paciente obeso ou com sobre peso (se houver complicações), ampliando as possibilidades terapêuticas no tratamento da obesidade e das condições associadas.

Bibliografia recomendada

Adran TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton A *et al.* Human distribution and release of a

- putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. 1985; 89:1070-7.
- Apovian CM, Aronne L, Rubino *et al*. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity*. 2013; 21: 935-943.
- Aronne LJ, Peterson C, Troupin *et al*. Weight loss with VI-0521 (phentermine/controlled release topiramate) stops progression toward type 2 diabetes in obese nondiabetic subjects. Abstract 119-OR. Meeting abstracts of the 69th Annual Meeting of the American Diabetes Association. New Orleans, 2009.
- Astrup A, Breum L, Toubro *et al*. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double-blind trial. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992; 16:269-7.
- Atkinson RL, Berke LK, Drake CR *et al*. Effects of long-term therapy with naltrexone on body weight in obesity. *Clin Pharmacol Ther*. 1985; 38:419-22.
- Aydin N, Topsever P, Kaya A *et al*. Orlistat, sibutramine, or combination therapy: which performs better on waist circumference in relation with body mass index in obese patients? *Tohoku J Exp Med*. 2004; 202:173-80.
- Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM *et al*. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3-36. *N Engl J Med*. 2003; 349:941-8.
- Cercato C, Roizenblatt VA, Halpern A *et al*. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes*. 2009; 33:857-65.
- Connoley IP, Liu YL, Frost I *et al*. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol*. 1999; 126:1487-95.
- Cooper S. Palatability induced drinking after administration of morphine, naltrexone and diazepam in the nondeprived rat. *Subst Alcohol Actions Misuse*. 1982; 3:259-65.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J *et al*. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28:1092-100.
- Eckel RH. Nonsurgical management of obesity in adults. *N Engl J Med*. 2008; 358:1941-50.
- Gadde KM, Allison DB. Combination pharmaceutical therapy for obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10:921-5.
- Gadde KM, Allison DB. Combination therapy for obesity and metabolic disease. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2009; 16(5):353-8.
- Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR *et al*. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2003; 289:1820-5.
- Gadde KM, Xiong GL. Bupropion for weight reduction. *Exp Rev Neurother*. 2007;

7:17-24.

- Gadde KM, Yonish GM, Foust MS *et al*. A 24-week randomized controlled trial of VO-0521, a combination weight loss therapy, in obese adults. *Obes Rev*. 2006; 14:A17.
- Gadde KM, Yonish GM, Foust M *Set al*. Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary open-label study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68:1226-9.
- Goldstein DJ, Rampey AH, Enas GG *et al*. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Met Disord*. 1994; 18:129-35.
- Greenway FL, Anderson J, Atkinson R *et al*. Bupropion and zonisamide for the treatment of obesity. *Obes Res*. 2006; 14:A17.
- Greenway FL, Dunayevich D, Tollefson G *et al*. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2009; 94:4898-906.
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA *et al*. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 595-605.
- Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M *et al*. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity*. 2009; 17:30-9.
- Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G *et al*. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet*. 1989; II:1142-5.
- Halpern A, Melo ME, Mancini MC *et al*. Efficacy and tolerability of the association of sibutramine and orlistat for 6 months in overweight and obese patients. *Journal of Obesity*. 2010; 602537.
- Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K *et al*. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *J Am Med Assoc*. 1999; 282: 1568-75.
- Ioannides-Demos LL, Proietto J and McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity – Review article. *Drugs*. 2005; 65(10):1391-418.
- Malcom R, O’Neil PM, Sexauer JD *et al*. A controlled trial of naltrexone in obese humans. *Int J Obes*. 1985; 9:347-53.
- Mitchell JE, Morley JE, Levine AS *et al*. High-dose naltrexone therapy and dietary counseling for obesity. *Biol Psychiatry*. 1987; 22:35-42.
- Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM *et al*. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *BMJ*. 1968; 1:352-4.
- National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: clinical evidence report. Bethesda, MD. NIH Publication No. 98-4083

- National Institutes of Health, 1998.
- Padwal R, Kezouh A, Levine Met al. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population based cohort. *Int J Obes*. 2007; 31:1567-70.
- Ratner RE, Dickey R, Fineman Met al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabetes Med*. 2004; 21:1204-12.
- Roth JD, Roland BL, Cole RIet al. Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: evidence from nonclinical and clinical studies. *PNAS*. 2008 105:7257-62.
- Rucker D, Padwal R, Li SKet al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *Br Med J*. 2007; 335:1194-9.
- Stafford RS, Radley DC. National Trends in antiobesity medication use. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1046.
- Truant AP, Olon LP, Cobb S. Phentermine resin as an adjunct in medical weight reduction: a controlled randomized, double-blind prospective study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1972; 14:726-38.
- Turton MD, O'Shea D, Gunn Iet al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996; 379:69-72.
- Wadden TA, Berkowits RI, Wonble LG et al. Effects of sibutramine plus orlistate in obese women following 1 year of treatment by sibutramine alone: a placebo controlled trial. *Obes Res*. 2000; 6:431-7.
- Wadden TA, Berkowits RI, Wonble LG et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med*. 2005; 353:2111-20.
- Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity* 2011; 19:110-20.
- Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AIet al. A double-bind clinical trial in weight control: use of fenfluramine and phentermine alone or in combination. *Arch Intern Med*. 1984; 144:1143-8.
- World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Disponível em: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en>. Acesso em: 30/03/2010.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JIet al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide-1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β-cell function in type 2 diabetes: a Parallel Group Study. *Lancet*. 2002; 359:824-30.

Tratamento Farmacológico da Obesidade na Infância e na Adolescência

Heidi Lui Reinhardt e Marcio C. Mancini

Introdução

A importância do diagnóstico e do tratamento da obesidade na infância e na adolescência vai além de questões estéticas ou dificuldades na socialização escolar. Já nesta fase a obesidade é fator de risco para que ocorra na vida adulta e implica maior chance de doença cardiovascular nestes pacientes. Quando está presente aos 13 anos de idade aumenta em 30% o risco de infarto do miocárdio, fatal ou não fatal antes dos 60 anos, independentemente do índice de massa corporal (IMC) na fase adulta. A obesidade infantil também está associada a maior incidência de placas ateromatosas em coronárias e aorta e aumento do espessamento de íntima média carotídea, fatores indiretos de maior probabilidade para doença cardiovascular. Também está associada a maior prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia em pacientes menores de 18 anos. A incidência e a prevalência de síndrome metabólica nestas crianças são crescentes. É, portanto, de suma importância para maior e melhor expectativa de vida destes pacientes que o ganho de peso seja combatido logo no início do processo, com orientação e estímulo de mudanças de estilo de vida que devem ser reforçadas em toda consulta médica.

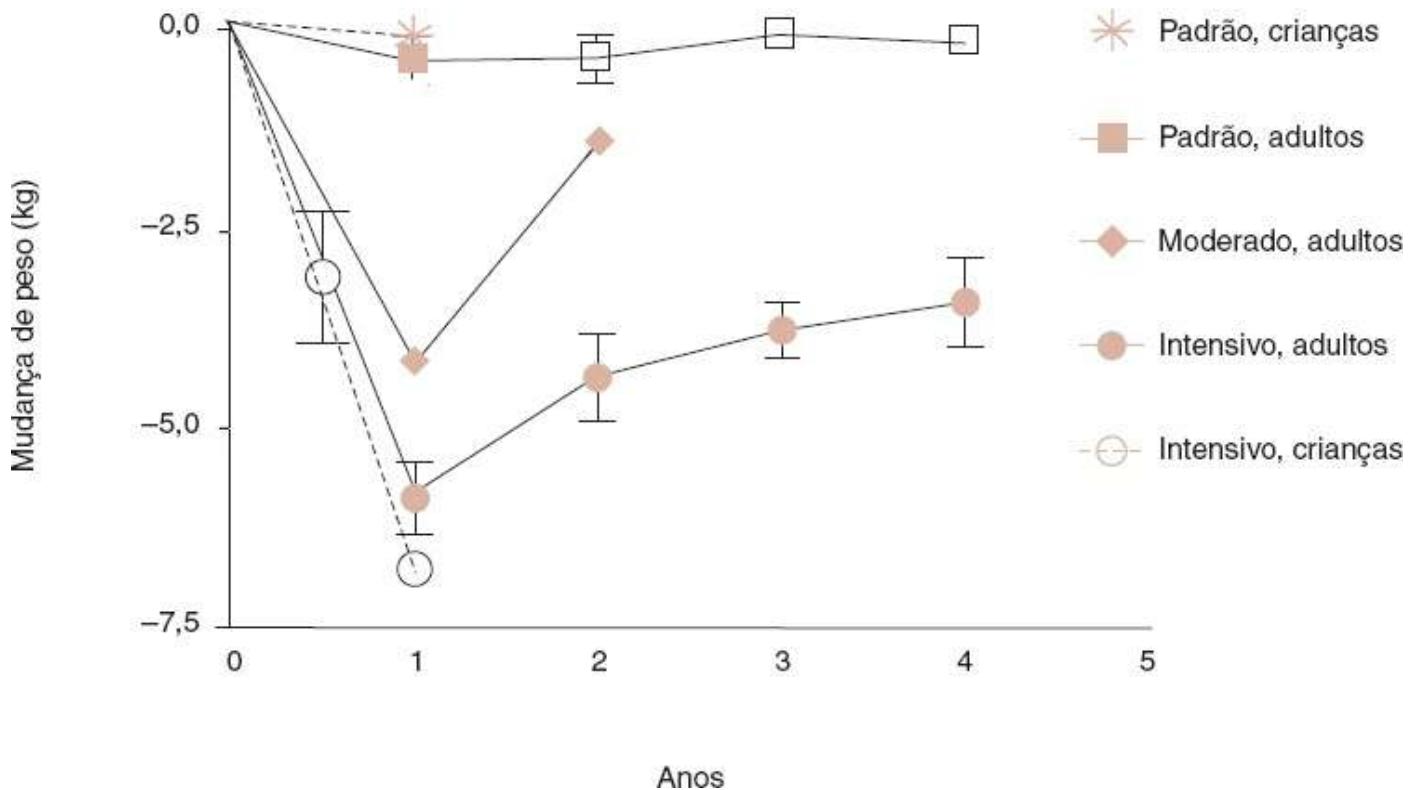


Figura 69.1 Alteração de peso em adultos ou crianças após intervenção comportamental padrão, moderada ou intensiva. Os dados são a média de variação encontrada em relação ao grupo placebo, o desvio padrão está representado em algumas das linhas pelo traçado vertical. Estes dados foram obtidos de 7 estudos randomizados conduzidos em adultos e 5 conduzidos em crianças. Figura cedida pelo Dr. Michael Freemark.

Embora orientações de mudança de estilo de vida obtenham resultados em crianças e adolescentes obesos, nem sempre a redução do IMC é significativa ou duradoura. As práticas orientadas com esta finalidade com maiores índices de sucesso são as realizados de modo frequente, intensivo e constante, como demonstrado pela Figura 69.1. Porém, em alguns casos nos quais o desvio padrão de IMC (dp-IMC) é considerado grave, acima de 2,5, ou em crianças e adolescentes com comorbidades associadas (diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, apneia do sono, esteatohepatite), a mudança no estilo de vida, isoladamente, pode não ser efetiva e o uso de medicamento pode ser discutido com o paciente e seus responsáveis.

Em crianças e adolescentes, os principais pontos de controvérsia em relação ao uso de medicamentos para obesidade são a imaturidade de decisão pelo próprio paciente (cabendo aos responsáveis esta decisão), mas, principalmente, a falta de estudos com

mais tempo de seguimento, sendo que o mais longo durou 18 meses. Em vista disso, não é possível prever quais são as implicações a longo prazo tanto dos efeitos esperados como dos colaterais destas medicações.

O objetivo deste capítulo é abordar os medicamentos já utilizados em estudos clínicos em crianças e adolescentes no combate à obesidade. Algumas considerações serão realizadas sobre em quais situações o medicamento pode auxiliar no tratamento, e quando deve ser evitado.

Desenvolvimento

Independente do medicamento em questão, ele sempre deve ser efetuado em conjunto com mudanças no estilo de vida (hábitos alimentares e prática de atividade física) e nunca isoladamente.

Em pacientes adultos, apenas três medicamentos atualmente comercializados no Brasil foram testados a longo prazo, entre 1 e 4 anos de tratamento: metformina, sibutramina e orlistate. Em crianças e adolescentes, estudos randomizados, duplos-cegos e controlados e metanálises a respeito do efeito destas mesmas substâncias também já estão disponíveis.

Na metanálise realizada por McGovernet *al.*, na qual foram avaliadas as publicações até 2006, comparando tratamento de intervenção comportamental isolado ou associado à medicação para perda de peso em crianças e adolescentes, pode-se concluir que: em crianças abaixo de 7 anos, o envolvimento familiar parece ser fundamental para o sucesso do tratamento; o uso de sibutramina foi o fator que favoreceu maior diminuição de IMC; a perda de peso proporcionada por orlistate foi discretamente mais efetiva que a alcançada com mudança comportamental e uso de metformina; atividade física isoladamente não parece ser eficaz na perda de peso, mas reduz efetivamente a massa gordurosa. Na Figura 69.2, encontram-se a média e o desvio padrão de diminuição de z-IMC alcançada após cada tipo de intervenção individualmente.

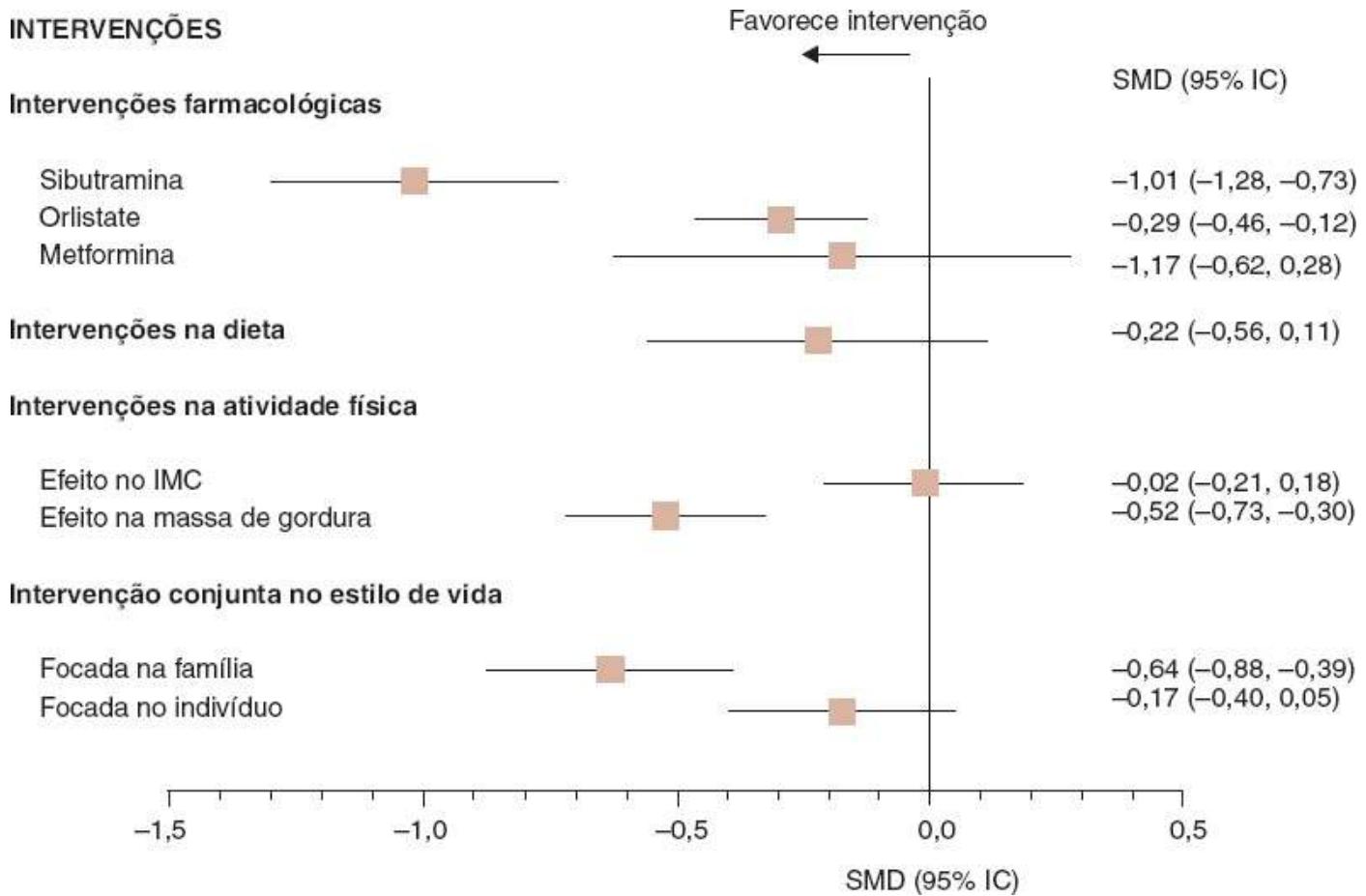


Figura 69.2 Resumo dos resultados dos estudos de intervenção randomizados conduzidos em crianças e adolescentes obesos. O poder de impacto de cada fator de intervenção está expresso pelas linhas horizontais e a média pelo quadrado (■). SMD: diferença média padronizada; IC: intervalo de confiança. Figura cedida e modificada de McGovern *et al.*

A seguir, cada medicamento será abordado de modo individualizado. Serão descritos sua forma de ação, efeitos sobre peso e colaterais, todos baseados nos principais estudos já realizados. A Tabela 69.1 resume os dados dos trabalhos com o maior número de participantes, crianças e adolescentes, realizados com sibutramina, orlistate e metformina.

► Sibutramina

Atua impedindo a recaptação de serotonina e norepinefrina e, de maneira menos intensa, de dopamina, no neurônio da placa neural do hipotálamo com objetivo de desencadear sensação de saciedade, diminuição do apetite e do consumo alimentar,

favorecendo balanço energético negativo e, consequentemente, perda de peso. Estudos realizados com a sibutramina demonstram que além do efeito na diminuição do consumo, este medicamento também induz à perda de peso por manter o gasto energético em tecido marrom. Além disso, outras pesquisas sugerem que a sibutramina aumenta a passagem cerebral de leptina, favorecendo o estado hiporéxico.

Em adultos, já foram realizados vários estudos com sibutramina, entre estes, pelo menos 7 estudos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo, contabilizando mais de 2.500 pacientes. Uma metanálise recente envolvendo apenas estudos controlados com mais de 1 ano de seguimento e 2.636 pacientes concluiu que a perda de peso de 5% nos pacientes que usaram sibutramina foi de 55% comparados aos 27% do grupo placebo e, para perda de 10% ou mais, 28% dos pacientes em uso de sibutramina alcançaram esta meta comparados com apenas 10% dos pacientes do grupo placebo.

Tabela 69.1 Dados dos principais estudos de tratamento medicamentoso conduzidos em crianças e adolescentes obesos com sibutramina, orlistate ou metformina.

Dados	Medicamentos		
	Sibutramina	Orlistate	Metformina
Estudo multicêntrico	Sim	Sim	Sim
Número total de pacientes	498	539	151
Pacientes randomizados para princípio ativo	368	357	74
Pacientes randomizados para placebo	130	182	77
Tempo de duração	12 meses	13 meses	6 meses
Idade em anos (variação)	13,7 (12 a 16)	13,5 (12 a 16)	13,7 (8 a 18)
IMC (kg/m^2)	36,1	35,4 (4,1)	36,5
Média de variação de IMC (substância ativa)	$-3,1 \text{ kg}/\text{m}^2$	$-0,55 \text{ kg}/\text{m}^2$	$-0,25 \text{ kg}/\text{m}^2$
Média de perda de IMC (placebo)	$-0,3 \text{ kg}/\text{m}^2$	$+0,51 \text{ kg}/\text{m}^2$	$+0,21 \text{ kg}/\text{m}^2$
Diferença de IMC	$-2,9 \text{ mg}/\text{m}^2$	$-0,81 \text{ kg}/\text{m}^2$	$-0,46 \text{ kg}/\text{m}^2$

Percentual de abandono grupo princípio ativo	24%	34%	26%
Percentual de abandono grupo placebo	38%	35%	29%
Efeitos adversos princípio ativo	Taquicardia, boca seca, constipação intestinal, hipertensão, insônia, cefaleia, rinite	Estetorreia (50%), escape gorduroso (30%), evacuação de óleo (23%), dor abdominal (22%), urgência fecal (20%), flato com escape (19%), náuseas (14%), aumento da frequência evacuatória (14%), incontinência fecal (9%), litíase (1,3%)	Efeitos gastrintestinais: diarreia, náuseas, dores abdominais
Efeitos adversos placebo	Taquicardia, boca seca, constipação intestinal, hipertensão, insônia, cefaleia, rinite	Esteatorreia (8%), escape gorduroso (4%), evacuação de óleo (2%), dor abdominal (11%), urgência fecal (11%), flato com escape (3%), náuseas (13%), aumento da frequência evacuatória (9%), incontinência fecal (0,6%)	Não houve
Perda > 5% de peso quando em uso do princípio ativo	69,8%	67%	Não comentado

Perda > 5% de peso quando em uso do placebo	21,5%	21%	Não comentado
Perda > 10% de peso quando em uso do princípio ativo	45,6%	34%	Não comentado
Perda > 10% de peso quando em uso do placebo	6,3%	6%	Não comentado
Diarreia, vômito	Não	Sim	Sim
Efeitos sobre os lipídios séricos	Redução de triglicerídos		Não houve
Efeito glicemia	Não houve	Não houve	Não houve
Efeito na insulinemia	controverso	controverso	Não houve

Metformina: Love-Osborne *et al.*, 2009; Sibutramina: Berkowitz *et al.*, 2006 Orlistate: Chanoine *et al.*, 2005.

A sibutramina também levou à melhora do perfil metabólico nos adultos avaliados, valores mais baixos de triglicerídos e insulinemia de jejum foram alcançados ao final do tratamento. Não houve alteração significativa de pressão arterial nos últimos meses de medicação, nem nos valores dosados de partículas de colesterol de baixa densidade (LDL) ou de partículas de colesterol de alta densidade (HDL). Houve elevação da frequência cardíaca em 4,5 bpm em média.

O peso perdido nos primeiros 3 meses de tratamento com sibutramina foi fator prognóstico da perda de peso ao longo de 12 meses de tratamento, e pode-se dizer que em pacientes sem resposta satisfatória após este período outra opção terapêutica deve ser considerada.

Após a publicação do estudo SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial em 2010, houve contraindicação da prescrição de sibutramina em alguns subgrupos de pacientes, dentre eles, adolescentes menores de 18 anos, em vários países, inclusive no Brasil. O SCOUT foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado, conduzido em 16 países, com duração média de 3,4 anos, em pacientes com alto risco cardiovascular. Nestes, o risco de evento cardiovascular primário em pacientes em uso de sibutramina foi de 11,4% contra risco de 10% nos pacientes em uso de placebo. Após este estudo, o uso de sibutramina teve sua prescrição mais controlada e restrita pela Anvisa.

A sibutramina está permitida oficialmente pela Anvisa em pacientes acima de 18 anos com IMC acima de 30 kg/m² que não tenham respondido após intensa tentativa de

mudança de estilo de vida.

Em crianças e adolescentes, há pelo menos 6 estudos (550 crianças e adolescentes entre 11 e 18 anos) com o uso de sibutramina. Neles, a redução de IMC média encontrada foi de 2,4 kg/m² (de -1,8 a -3,1 kg/m²). Neste público-alvo, os resultados são expostos de acordo com a mudança de IMC, pois, nesta fase do desenvolvimento, alterações de estatura também o influenciam.

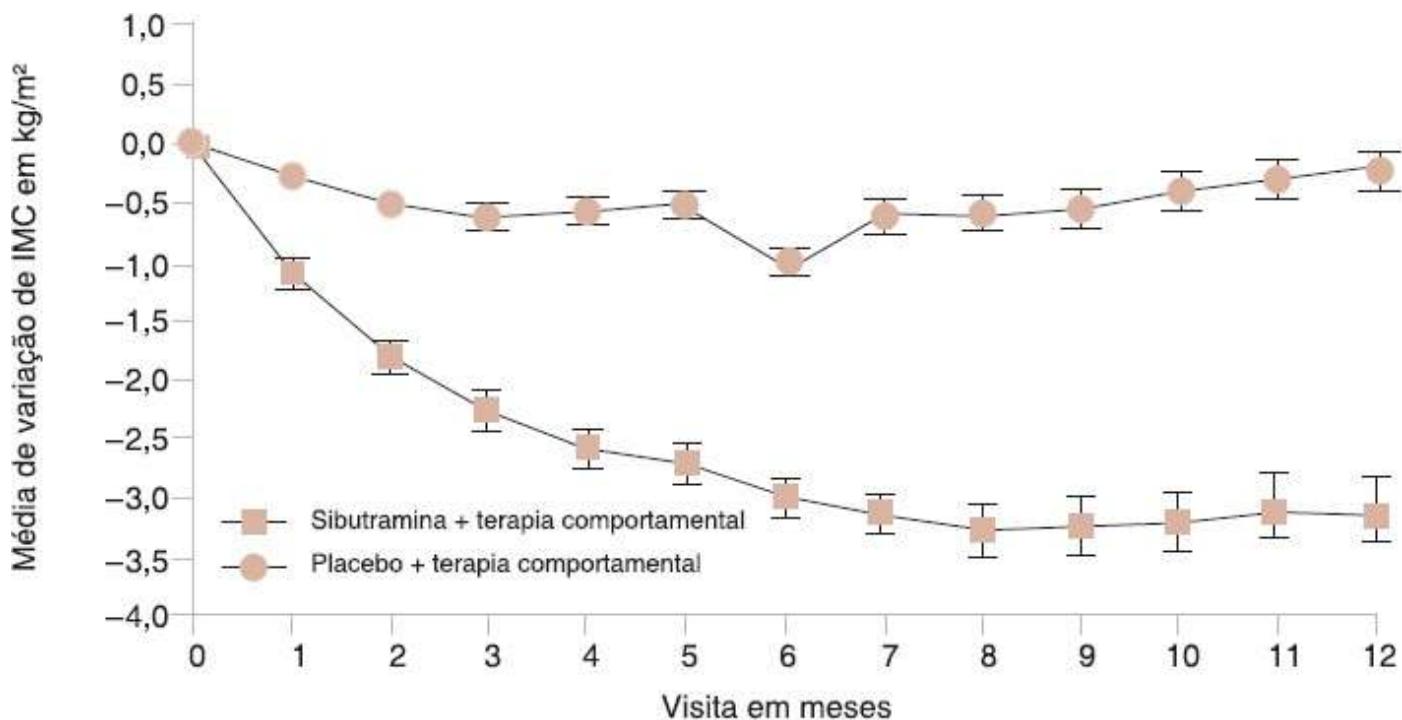
No estudo com maior número de pacientes, conduzido por Berkowitz *et al.*, com 498 crianças e adolescentes entre 12 e 16 anos, houve uma redução média de IMC entre 8,5 e 9,0% (-3,1 kg/m²) para a sibutramina e 1,8 e 4,0% (-0,3 kg/m²) para o grupo placebo. Dos 368 pacientes randomizados para receber sibutramina, foi constatada em 45% redução de IMC maior ou igual a 10% e, em 69,8%, de pelo menos 5%. Nos 130 pacientes randomizados para placebo, esta redução foi superior a 10% em apenas 6,3% e foi maior ou igual a 5% em 21,3% deles. A Figura 69.3 mostra a mudança média do índice de massa corporal nestes pacientes. Na Tabela 69.1 há mais resultados deste trabalho.

Em estudos conduzidos na população pediátrica, a sibutramina também se mostrou efetiva na redução de triglicerídos dosados, mas não houve consenso sobre possíveis efeitos sobre dosagem de glicemia, HDL, LDL ou insulinemia de jejum.

A sibutramina é uma medicação com efeito simpaticomimético periférico que desencadeou aumento de frequência cardíaca e pressão arterial em alguns pacientes adultos, alterações que, quando persistentes em 2 visitas consecutivas, foram motivo de suspensão do tratamento. Esta substância também pode elevar a frequência cardíaca em crianças e adolescentes. Em estudo duplo-cego realizado nestes pacientes, além do relato de boca seca, a taquicardia foi o único efeito adverso significativamente mais prevalente durante o uso da sibutramina: 13% (46 de 368 pacientes) tiveram aumento da frequência cardíaca basal em pelo menos 1 visita e em 2% (nove dos 368 pacientes), a medicação foi suspensa devido à manutenção do quadro. No grupo placebo, a prevalência de taquicardia foi de 6% (oito em 130) e levou a parada de tratamento em 2% (dois pacientes). Aumento entre 0,8 e 5 batimentos cardíacos por minuto está descrito principalmente em pacientes com perda de peso inferior a 5% do IMC inicial.

A taquicardia (o aumento de dez batimentos por minuto (bpm) na frequência

cardíaca em repouso em 1 consulta consecutiva ou a persistência da frequência acima do limite esperado para a faixa etária (na Tabela 69.2 encontram-se os valores de frequência cardíaca normais para cada idade) são fatores que implicam parada da medicação. Taquiarritmias anteriormente diagnosticadas e em tratamento contraindicam a prescrição de sibutramina.



Número de participantes em seguimento a cada visita (repare que o número coincide com a visita em meses):

Grupo sibutramina	368	339	326	328	306	305	227	289	289	280	272	268	288
Grupo placebo	130	117	116	107	98	92	76	85	80	80	78	71	80

Figura 69.3 Média da variação de índice de massa corporal (IMC) durante o tratamento de 1 ano com placebo ou sibutramina associado à orientação de mudança de estilo de vida em adolescentes. A média encontrada é representada pelo (■) e o desvio padrão pela linha vertical. Figura cedida por *Annals of Internal Medicine*.

Tabela 69.2 Limites normais de frequência cardíaca em crianças.

Idade em anos	Frequência cardíaca média (bpm)	Limites de frequência cardíaca (bpm)
1	132	105 a 170
2	120	90 a 150

4	108	72 a 135
6	100	65 a 135
10	90	65 a 130
14	85	60 a 120

bpm: batimentos cardíacos por minuto.

Em relação à pressão arterial não houve diferença estatística entre a pressão sistólica ou diastólica ao fim de 12 meses de uso de sibutramina. Tanto nos pacientes usando a substância como nos do grupo placebo houve redução do nível pressórico, porém, durante o estudo, 5 pacientes (1% do total em uso de sibutramina) foram excluídos do grupo sibutramina por elevação de pressão arterial (PA) sustentada em mais de 2 visitas. Outro dado relevante é que nas avaliações aos 3 e 6 meses de tratamento, a redução de PA foi mais lenta que no grupo placebo nos pacientes que estavam utilizando a substância.

O aumento da pressão arterial, em 10 mmHg na pressão sistólica (PAS) ou 5 mmHg na pressão diastólica (PAD), ou a manutenção PA acima de 120×80 mmHg, constatados em 2 visitas diferentes são indicadores de parada do tratamento.

A sibutramina pode ser utilizada em pacientes previamente hipertensos se estes estiverem bem controlados, mas está contraindicada para pacientes com hipertensão descontrolada.

Outros efeitos colaterais descritos, e que devem ser investigados ativamente em toda consulta, são: boca seca (em geral sem repercussão clínica, podendo-se estimular maior consumo de água); constipação intestinal (deve ser avaliada a frequência evacuatória e orientar maior consumo de fibras, água e atividade física); cefaleia (habitualmente de baixa intensidade e que desaparece após 2 semanas de uso da medicação; mas que quando intensa ou persistente é motivo de retirada da medicação); insônia (pode desaparecer com 2 semanas de tratamento, mas em casos mais intensos ou graves, a sibutramina deve ser suspensa); e mais raramente, alteração do comportamento (podendo levar a irritabilidade e desentendimentos mais frequentes, de particular relevância, nos adolescentes que já apresentam mudanças comportamentais próprias do período; deve-se suspeitar do medicamento como fator etiológico se a alteração de comportamento tiver relação temporal com o início do tratamento). Muitos

destes efeitos colaterais tendem a melhorar no decorrer de 2 semanas e, dependendo do benefício em relação ao tratamento da obesidade, não são, necessariamente, fatores de retirada da medicação, como descrito anteriormente.

Em crianças e adolescentes até 18 anos, a medicação está contraindicada pela Anvisa, mas nos casos de obesidade grave (acima de 2 desvios padrão de z-IMC) e principalmente comorbidade associada (diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão controlada, esteatose hepática, apneia do sono, alterações ósseas secundárias à obesidade) em que não houve melhora efetiva com tentativa de mudança de estilo de vida, pode-se discutir com o paciente, os pais e/ou os responsáveis a terapia auxiliar com sibutramina após explicação do efeitos colaterais e da recomendação da Anvisa. As reavaliações devem ser frequentes, a cada 2 semanas, lembrando sempre que a medicação é um auxílio para que a mudança de estilo de vida desse adolescente/criança seja facilitada.

No Brasil, as apresentações que existem são de 10 e 15 mg. O tratamento deve iniciar-se com 10 mg, 1 vez/dia no período da manhã, não é necessário jejum e a duração do efeito pode ser de 8 a 24 horas.

Um trabalho avaliando a resposta ao tratamento com sibutramina em crianças e adolescentes com obesidade hipotalâmica ou associada a outras síndromes cognitivas (autismo, síndrome de Prader-Willi, déficit de atenção, mutação de receptor de melanocortina tipo 4, síndrome de Down, retardo mental de outra causa) realizado por Danielsson *et al.* entre 2005 e 2007, encontrou benefício do uso de sibutramina nestes pacientes. Foi um estudo duplo-cego controlado com placebo; a duração da terapêutica com sibutramina foi de 20 semanas seguidas por mais 8 semanas de estudo aberto. De modo geral, a diminuição de z-IMC em 0,8 ponto foi alcançada. Em crianças com obesidade hipotalâmica (com lesão no sistema nervoso central, síndrome de Prader-Willi, ou mutação no receptor de melanocortina tipo 4), a redução z-IMC foi menor, diminuindo em média 0,2 ponto, mesmo após a utilização de maior dose diária, 15 mg. Nos demais pacientes, portadores de autismo, déficit de atenção, síndrome de Down, a redução média foi de 0,9 ponto no z-IMC com dose de 10 mg/dia de sibutramina. Nesse estudo, foram selecionados 5 pacientes em uso concomitante de inibidores de recaptação de serotonina (fluoxetina ou sertralina, por exemplo) em dose baixa e nenhum deles apresentou sintomas de síndrome serotoninérgica.

Tabela 69.3 Indicação, posologia, contraindicação e efeitos colaterais dos principais fármacos antiobesidade e da metformina em crianças.

Fármacos	Indicação	Dose posológica	Contraindicação	Efeitos adversos
Sibutramina	> 16 anos sem resposta a MEV	10 e 15 mg pela manhã	HAS não controlada, taquiarritmia, uso concomitante de ISRS	Boca seca, constipação intestinal, cefaleia, taquicardia, insônia
Orlistate	> 12 anos	120 mg às refeições	Doenças intestinais levando a má absorção e doenças inflamatórias intestinais	Esteatorreia, urgência fecal, flatos com descarga, dor abdominal
Metformina	> 10 anos com DM2	De 500 mg a 850 mg 2 vezes/dia	Transaminases e creatinina elevadas	Dor abdominal, diarreia, dispepsia, aumento de transaminases

MEV: modificações de estilo de vida; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ISRS: inibidor seletivo de recaptação de serotonina; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.

Após a suspensão do uso de sibutramina, existe a chance de recuperação do peso perdido; em adultos, a manutenção do peso está associada à perda no tratamento inicial (primeiros 6 meses), à continuidade do tratamento com sibutramina por pelo menos 1 ano e à quantidade de atividade de atividade física realizada. A idade e o sexo não influenciaram este resultado. Portanto, como já dito anteriormente, é fundamental que a mudança de estilo de vida esteja associada à terapêutica medicamentosa, e a atividade física frequente e persistente seja estimulada para todos os pacientes.

Não existem, até o momento, resultados de estudos em que a sibutramina tenha sido usada por mais de 18 meses em adultos ou mais de 12 meses em crianças e adolescentes, portanto, não é possível garantir sua segurança acima deste período. No entanto, é comprovado que a manutenção da perda de 5 a 10% de peso em adultos diminui risco de desenvolvimento de diabetes em quem tem intolerância à glicose e também o risco cardiovascular.

Ainda não há consenso de por quanto tempo a terapêutica deva ser mantida. En-

pacientes com boa resposta, sem efeitos colaterais proibitivos, o uso pode ser mantido até que a criança deixe de ter obesidade grave ou melhore o(s) fator(es) de risco associado(s) e, a partir de então, a retirada deve ser proposta aos cuidadores e pacientes, com retornos médicos mais próximos para reforçar as mudanças de estilo de vida.

A sibutramina deve ser usada com cautela em pacientes em uso concomitante de inibidores da recaptação de serotonina (fluoxetina, sertralina) por risco de síndrome serotoninérgica.

Na Tabela 69.3, encontram-se resumidos os principais medicamentos utilizados no combate à obesidade, sua posologia e principais efeitos colaterais.

► **Orlistate**

A tetra-hidrolipstatina ou orlistate, como é mais bem conhecida, foi isolada a partir da toxina da bactéria *Streptomyces*. É um derivado saturado da lipoestatina, potente inibidor da lipase pancreática. A lipase gastrintestinal é responsável pela digestão de triglicerídos no intestino; o bloqueio ocasionado pelo orlistate nesta enzima impede a absorção de 30% da gordura ingerida na refeição, sendo esta então eliminada nas fezes e, em decorrência deste fato, há perda de peso. Pode-se dizer que este medicamento é seguro; mais de 90% não são absorvidos e sua ação praticamente se restringe ao lúmen intestinal.

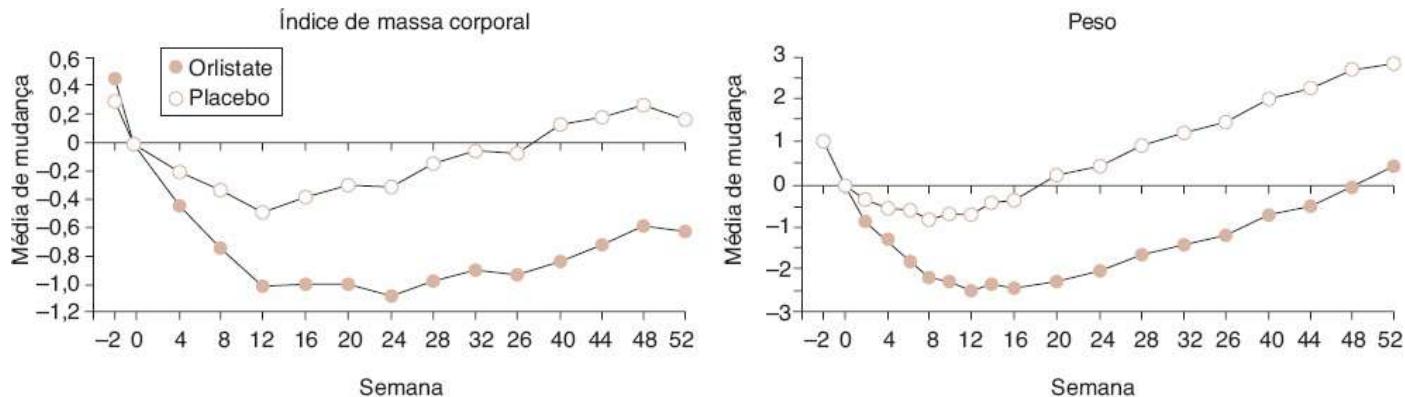
Os efeitos colaterais estão relacionados com a sua forma de ação: esteatorreia, escapes fecais com ou sem gordura, incontinência fecal, urgência retal, meteorismo e aumento da flatulência, mas só estão presentes se na dieta houver o consumo de alimentos com teor aumentado de gordura; em pacientes em vigência de dieta adequada isto não acontece; refeições com até 1,5 g gordura não levarão aos sintomas não desejados. Mesmo que não haja diarreia ou outros sintomas intestinais, o orlistate leva à perda de peso.

Em adultos, o uso de orlistate, 120 mg, 3 vezes/dia, associado à dieta hipocalórica induziu perda de peso significativa, que é sustentada por até 3 anos. No estudo mais longo, de 3 anos, nos pacientes em uso de orlistate a redução mantida de IMC foi em média de 3,6 kg/m² enquanto a do grupo placebo foi de 1,51 kg/m². Existem 3 estudos

publicados com crianças e adolescentes em uso de orlistate, sendo 579 participantes no total.

O estudo com maior número crianças e adolescentes foi publicado por Chanoine *et al.* em 2005. Este estudo duplo-cego controlado e randomizado envolveu 528 adolescentes obesos entre 12 e 16 anos; 348 pacientes foram selecionados para o uso de orlistate 3 vezes/dia, e 180 para placebo, ao final de 12 meses de intervenção, o grupo em uso de orlistate obteve redução média de IMC de 0,55 kg/m² e, no grupo placebo, houve aumento em média de 0,31 kg/m² no mesmo período. A Figura 69.4 representa a variação de peso e de IMC dos pacientes. Dos pacientes que utilizaram orlistate, 26,5% perderam 5% do peso e 13,3% perderam 10% ou mais; nos pacientes que utilizaram placebo, 15,7% perderam 5% de peso e 4,5% perderam 10% ou mais. Durante todo o seguimento foi prescrita suplementação em doses habituais com vitaminas lipossolúveis e não houve variação no nível sérico nestes pacientes.

Sabendo do possível efeito de redução da absorção de vitaminas lipossolúveis, McDuffie *et al.* dosaram vitaminas lipossolúveis em 20 adolescentes obesos, entre 12 e 17 anos, antes e durante 1, 3 e 6 meses do uso de orlistate, 120 mg 3 vezes/dia, associado à suplementação polivitamínica diária contendo 50.000 UI de vitamina A (80% retinol e 20% betacaroteno), 400 UI de vitamina D (ergocalciferol), 30 UI de vitamina E (acetato de DL- α -tocoferila), 25 µg de vitamina K (fitonadiona). Com esta suplementação, não houve alteração da dosagem sérica das vitaminas A e E. Não houve alteração constatada de vitamina K, pois o tempo de protrombina e o percentual de osteoclastina descarboxilada ficaram dentro da normalidade, mas o valor de filoquinona tendeu a ficar mais baixo entre o início e término do tratamento, sugerindo que o estímulo ao consumo de alimentos ricos em vitamina K deva ser enfatizado nestes pacientes. Em relação à vitamina D, a reposição sempre deve ser realizada; em três dos 17 adolescentes, o valor 25-hidroxivitamina D dosado estava abaixo de 9 ng/ml após 1 mês do tratamento, apesar do uso do polivitamínico descrito e a complementação adicional com 50.000 UI dia de vitamina D foi necessária. O estudo sugere que a vitamina D deva ser monitorada independentemente do uso de suplemento, pois, em alguns adolescentes, o valor inicial já estava aquém do desejado. Nesta faixa etária, valores circulantes adequados de vitamina D são relevantes para a formação de massa óssea adequada.



$P = 0,001$ para índice de massa corporal (orlistate \times placebo).

$P < 0,001$ para mudança de peso (orlistate \times placebo).

Índice de massa corporal calculado pela divisão do peso, em quilos, pela estatura ao quadrado em metros.

O coeficiente de variação foi ao redor de 14% para cada dado de índice de massa corporal e ao redor de 16% para o peso.

Figura 69.4 Média da variação de peso, gráfico à esquerda, e IMC (índice de massa corporal), gráfico à direita, em adolescentes após 52 semanas de uso de orlistate ou placebo. A média encontrada é representada pelo (■) e o desvio padrão pela linha vertical. Figura cedida por *The Journal of the American Association*.

Outro efeito colateral importante descrito por Chanoine *et al.* foi colelitíase sintomática, com necessidade de intervenção cirúrgica, em 1 dos pacientes em uso de orlistate; em outros 6 pacientes que também usavam a substância foi detectada a incidência de colelitíase ao final de 12 meses de seguimento, mas assintomática. Todos os adolescentes em questão haviam alcançado redução de peso significativa (perda de 8 a 29 quilos) durante o tratamento. Não houve relato, nos pacientes desse estudo, de colelitíase aguda.

Nas crianças e adolescentes que participaram do estudo, houve aumento de massa muscular entre o início e o final do tratamento em ambos os grupos: a diminuição de massa gorda no grupo orlistate foi de 2.400 gramas, e no grupo placebo de 380 gramas.

O tratamento com orlistate é aprovado em crianças e adolescentes obesos a partir dos 12 anos com obesidade não responsiva a mudança de estilo de vida; seus efeitos colaterais, o preço e a menor resposta, quando comparado à sibutramina, tornam este medicamento menos utilizado na prática. Apesar de muitos efeitos intestinais indesejados em pacientes que não assumem mudança de padrão alimentar, esta é uma medicação com poucos efeitos colaterais sistêmicos, e por isso é uma boa opção em pacientes com alteração de pressão arterial, ou outras contraindicações para o uso de sibutramina.

Deve-se utilizar uma cápsula de 120 mg nas 3 principais refeições (café, almoço e jantar). Caso o paciente não realize café da manhã completo, o uso de orlistate pode ser efetuado apenas no almoço e no jantar. Doses maiores que 120 mg não produzem efeito de perda de peso adicional.

Vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), principalmente a D, devem sempre ser suplementadas em doses habituais de reposição durante todo o tratamento com orlistate, independentemente da dosagem sérica. Atenção especial deve ser dada à verificação de valor circulante de vitamina D. Em pacientes com nível basal baixo de vitamina D, esta deve ser repostada antes de iniciar o tratamento.

Os estudos de mais longo prazo em crianças e adolescentes duraram até 1 ano, não havendo embasamento científico para manutenção ou suspensão do tratamento após este período. Cada caso deve ser individualmente avaliado em relação aos benefícios e risco ou inconvenientes e discutido com cuidadores.

► Metformina

A metformina é um antidiabético oral que reduz a glicemia plasmática por vários mecanismos, sendo o principal deles a redução da neogliconeogênese hepática. É aprovada e efetiva no tratamento de DM2 em adultos e em crianças a partir de 10 anos de idade. Além de reduzir a glicemia nos pacientes diabéticos, evita, comprovadamente, a progressão de intolerância à glicose para DM2 em adultos.

Dos medicamentos mais antigos para o controle DM2, a metformina parece ser a que tem menor efeito de ganho de peso e, em alguns pacientes, favorece alguma redução.

Em crianças e adolescentes, a metformina tem sido avaliada no tratamento da obesidade infantil desde 2002. Os estudos realizados em crianças e adolescentes (não diabéticos) incluíram apenas pacientes com critérios de resistência à insulina (insulinemia de jejum aumentada, ou *homeostatic model assessment [HOMA]* elevado). A maioria envolveu entre 20 e 40 participantes.

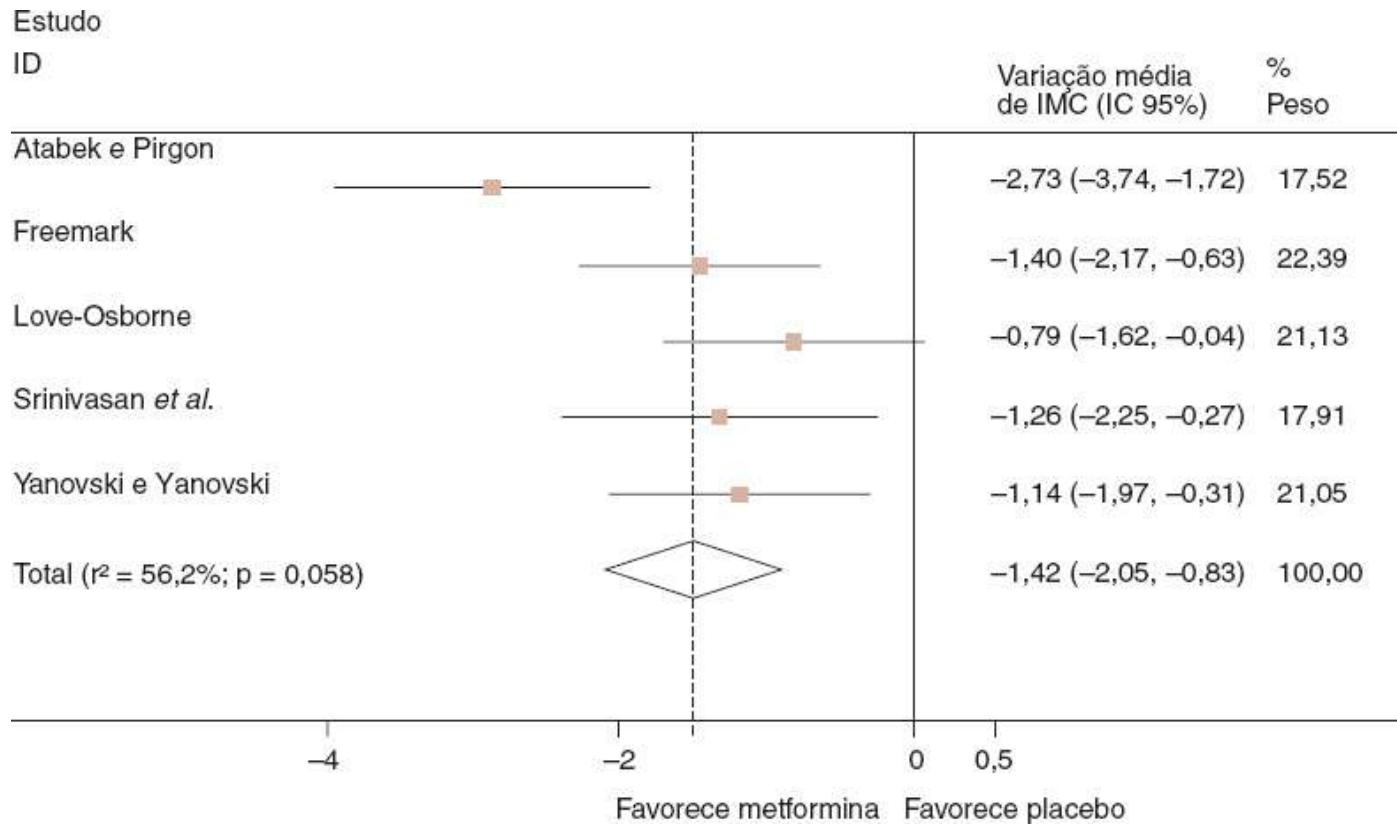


Figura 69.5 Mudança média de índice de massa corporal (IMC) nos pacientes em uso de metformina em comparação ao placebo segundo diferentes autores. As linhas horizontais representam a variação geral do IMC e o quadrado (■), a média encontrada por cada estudo. À esquerda encontram-se os mesmo dados, mas com os valores numéricos descritos. Figura cedida pelo Dr. Russel Viner. IC: intervalo de confiança.

Em estudos com crianças e adolescentes obesos não diabéticos, a resposta em relação à redução de resistência à insulina foi controversa.

O aumento da secreção de hormônio de crescimento (GH) que acontece na puberdade fisiológica eleva a resistência à insulina, podendo mascarar algum efeito benéfico da metformina na insulinemia dos adolescentes. Além disso, ainda não há um consenso sobre qual o melhor modo de se aferir a resistência à insulina nesta fase da vida, excluindo-se a realização de *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, método padrão-ouro, de pouca praticidade e difícil execução.

Em 2009, Park *et al.* publicaram uma revisão sistemática em que a metformina foi utilizada em crianças e adolescentes não diabéticos obesos, na qual foram considerados 5 trabalhos realizados entre 2001 e 2008 com duração acima de 6 meses. Nessa revisão, a metformina favoreceu redução média de IMC de $1,15 \text{ kg/m}^2$ em relação ao

placebo; foi constatada também regressão da insulinemia de jejum, em média de 5 UI/ml (em 78% dos participantes), do HOMA-IR em 1,28 ponto e do colesterol total (-8 mg/dl em média); não houve mudança da dosagem das demais frações do colesterol e ou da glicemia de jejum. Os efeitos colaterais descritos foram alterações do trato gastrintestinal, diarreia, dor ou desconforto abdominal, sendo este motivo de 1 abandono apenas. As doses utilizadas nos estudos variaram entre 1.000 e 2.000 mg/dia e os pacientes tinham entre 6 e 19 anos.

Na Figura 69.5, é possível avaliar, individualmente, o impacto de cada estudo relacionado nesta metanálise sobre o IMC.

Porém, em 2013, o estudo MOCA (*Metformin in Obese Children and Adolescents*), duplo-cego, placebo-controlado, conduzido em 6 centros do Reino Unido em 151 crianças e adolescentes de 8 a 18 anos demonstrou variação de desvio padrão de IMC (dp-IMC) de apenas -0,1 (intervalo de confiança de -0,18 a -0,02 dp) do grupo metformina em relação ao grupo placebo. Foram avaliados pacientes com IMC acima do percentil 98 e com glicemia de jejum alterada e/ou intolerantes à glicose com hiperinsulinemia após 3 e 6 meses do uso de metformina (ou placebo) na dose total diária de 1,5 grama. Não houve variação estatística significativa para parâmetros relacionados com a glicemia, insulinemia, cálculos de sensibilidade/resistência à insulina, perfil lipídico, pressão arterial ou enzimas hepáticas. Apesar de significativa, a variação de dp de IMC alcançada é pequena.

Em pacientes nos quais o uso de medicamento antipsicótico (olanzapina, clozapina) desencadeou ou piorou quadro de obesidade, houve diminuição do ganho de peso e melhora do perfil metabólico durante 12 a 16 semanas de tratamento com metformina. Esta pode ser uma alternativa terapêutica em casos de obesidade infantil nestes pacientes, principalmente naqueles que têm história familiar de DM2 ou síndrome metabólica.

Baseado no benefício de controle glicêmico obtido com metformina e nos dados de diminuição de evento cardiovascular descritos em pacientes diabéticos na vida adulta, crianças a partir de 10 anos que tenham DM2 comprovado, sem normalização dos valores de glicemia após 1 mês de orientação alimentar para diabéticos e de atividade física, devem utilizar metformina no controle da doença.

Outras situações nas quais a metformina pode auxiliar no tratamento da obesidade

em pacientes pediátricos são aqueles sem resposta à terapêutica de mudança de estilo de vida e com contraindicação para a introdução de medicamento antiobesidade mais eficaz, com comorbidades associadas ou com sinais clínicos de resistência à insulina (*acantose nigricans* muito intensa), alterações da glicemia (glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose) ou com história familiar de DM2 em parentes de primeiro grau precoce (sempre lembrar de afastar casos de diabetes tipo MODY).

A dose inicial é de 500 mg 1 vez/dia antes do almoço ou do jantar, podendo ser aumentada após 2 semanas para 500 mg 2 vezes/dia, antes das principais refeições. A dose máxima descrita na literatura em crianças e adolescentes é de 850 mg antes do almoço e antes do jantar (1,7 grama/dia). O aumento deve ser gradual e realizado caso a medicação esteja sendo bem tolerada e haja indícios do benefício de tal acréscimo.

Em todas as consultas, devem ser ativamente pesquisadas dores abdominais, diarreia, sensação de plenitude gástrica e pirose. A dosagem de transaminases hepáticas deve ser realizada, pelo menos, a cada 3 meses e a elevação acima de 1,5 multiplicada pelo limite superior de normalidade implica suspensão do tratamento. Atualmente, os casos de acidose lática são cada vez menos descritos; acredita-se que sua incidência em adultos esteja entre 2 e 9 casos a cada 100.000 pacientes tratados.

Em casos de enzimas hepáticas dosadas acima de 1,5 vez o limite superior de normalidade inicialmente, a metformina está contraindicada, bem como se houver valores de creatinina sérica acima de 1,5 mg/dL.

Medicamentos utilizados em situações menos frequentes

► Topiramato

Foi descoberto em 1979 para tratamento de epilepsia em adultos e crianças, mas recentemente vem sendo também utilizado como terapêutica em alguns casos de transtorno afetivo do humor, cefaleia e alterações no comportamento alimentar.

Em adultos com obesidade, o tratamento com topiramato é efetivo em alguns pacientes, principalmente nos portadores de transtorno compulsivo do comportamento alimentar.

Em crianças obesas, ainda não há estudos com topiramato para controle de peso, mas, em crianças que usam a substância para controle de crise convulsiva, é relatada

redução do apetite em 40% dos pacientes e perda em 10%.

O topiramato é medicação com efeitos colaterais descritos que podem atrapalhar o desempenho escolar como: dificuldade de encontrar palavras durante a fala, raciocínio lento, sonolência, confusão, parestesias periorais. Seu uso ainda não é aprovado no tratamento da obesidade de modo geral. Os pacientes obesos pediátricos que podem se beneficiar do tratamento com topiramato podem ser aqueles com outras doenças associadas como epilepsia, transtorno afetivo do humor ou de compulsão alimentar com acompanhamento psiquiátrico em conjunto. Na ausência de comorbidades deste gênero, o topiramato não deve ser empregado no tratamento de crianças ou adolescentes obesos.

► Octreotida

A octreotida é um análogo que bloqueia a ativação dos receptores de somatostatina, principalmente os do tipo 5, quando neles ligado. É utilizado no tratamento de tumores hipersecretores de GH (acromegalia e gigantismo).

É uma terapêutica possível em pacientes com obesidade de causa hipotalâmica, nos quais o ganho de peso progressivo e constante tem início após algum tipo de lesão de sistema nervoso central, principalmente região hipotálamo-hipofisária, seja esta de origem traumática, inflamatória, neoplásica, radioterápica, pós-intervenção ou de causa genética. Outra característica deste tipo secundário de obesidade é a pobre resposta ao tratamento medicamentoso convencional. Nestes pacientes parece ocorrer diminuição do tônus inibitório exercido sobre as células β pancreáticas; consequentemente a insulina é liberada de modo constante, fornecendo maior acúmulo de gordura no organismo. O bloqueio que a octreotida exerce sobre receptores de somatostatina de células β pancreáticas diminui a secreção de insulina, o que parece ser sua ação.

Em 18 adolescentes randomizados para receber octreotida 5 mg/kg, em 3 doses subcutâneas diárias durante 6 meses, houve redução no ganho de peso, aumento em média de apenas 1,6 kg (entre -0,9 kg até +5,3 kg) no término do estudo, e discreta redução em média do IMC, 0,2 kg/m², dados significativamente melhores que no grupo no qual houve ganho de peso entre 3,8 e 19,8 kg ($p > 0,001$) e aumento do IMC em média de 2,2 kg/m². Os efeitos colaterais foram diarreia e desconforto abdominal em todos os pacientes do grupo octreotida durante as 2 primeiras semanas de aplicação da

octreotida; em 44%, houve aparecimento de lama ou litíase biliar diagnosticada na ultrassonografia de controle após 6 meses de tratamento; 22% evoluíram de normoglicemia para glicemia de jejum alterada, mas não foi constatado diabetes.

Em grupo de adultos com obesidade não hipotalâmica, a redução de IMC foi discreta, $0,7 \text{ kg/m}^2$ em média. Em pacientes com síndrome de Prader-Willi, não houve diferença de IMC entre o grupo placebo e o tratado. Em mulheres com síndrome de ovários policísticos, também não houve redução de IMC, mas houve diminuição significativa do hirsutismo.

Não há estudos com crianças ou adolescentes com obesidade primária e octreotida.

► Hormônio de crescimento recombinante

O hormônio de crescimento recombinante (hGH) é a terapia de escolha no tratamento da baixa estatura com déficit hormonal. Os pacientes com síndrome de Prader-Willi são os casos descritos em que o hGH pode ser utilizado como tratamento adjuvante no controle da obesidade.

Estudos realizados nestes pacientes concluem que, apesar de a mudança de IMC não ser significativa, ocorre redução com diferença estatística no percentual de massa gordurosa e melhora do crescimento naqueles que utilizam terapia com GH. Esta alteração de composição persiste ao longo de, pelo menos, 4 anos de terapia.

A dose de preconizada de GH nestes pacientes é de $0,033 \text{ mg/kg}$ ($0,1 \text{ UI/kg}$) em aplicações subcutâneas diárias.

Os efeitos colaterais gerais do uso de GH são: edema de mãos e/ou pés, artralgia, síndrome do túnel do carpo, epifisiólise, necrose asséptica de cabeça de fêmur, hiperinsulinemia, hieglicemia, pseudotumor cerebral. Nos pacientes com síndrome de Prader-Willi (SPW), o efeito colateral mais relatado foi o aparecimento de escoliose com uma incidência de 3,5% em 675 pacientes tratados por 1 ano; nestes mesmos 675 pacientes, foram descritos 5 casos de morte súbita relacionados com doença respiratória.

Antes de se iniciar o tratamento nos pacientes com SPW deve-se realizar polissonografia, exame otolaringológico completo e verificar a progressão de sinais e sintomas de apneia do sono no decorrer do uso do GH. Deve-se monitorar também os

valores de glicemia e insulinemia em jejum após estímulo e alterações de coluna com avaliação clínica e imagem.

► Leptina recombinante

Leptina é um hormônio produzido pelos adipócitos que, em situações fisiológicas, atua em receptores no centro de saciedade, induzindo diminuição do consumo alimentar.

Pode ser efetiva se houver obesidade genética, secundária à deficiência de sua produção. Em 1999, Farooqi *et al.* descreveram o caso de uma paciente do sexo feminino, com 9 anos de idade, filha de pais consanguíneos, com hiperfagia desde o nascimento e obesidade muito grave, pesando 94,9 kg e medindo 140 cm na época, o que correspondia a 4,8 z-IMC acima do esperado para idade e sexo; a leptina sérica dosada era indetectável. Após o tratamento com leptina recombinante, houve perda de 16 quilos, sem repercussão na estatura.

Este tratamento só é efetivo nos casos raros de deficiência do hormônio, relatados apenas em famílias de origem paquistanesa. Nos casos de obesidade poligênica (maior parte), ele não tem nenhuma ação.

► Antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina

Os 2 princípios ativos da família de medicamentos mais utilizados no tratamento da obesidade são a fluoxetina e a sertralina. Atuam similarmente à sibutramina, inibindo a recaptação de serotonina no neurônio pré-sináptico, mas não de norepinefrina.

Os trabalhos em adultos mostram perda de peso inicial com o uso de sertralina e fluoxetina, mas tendência à recuperação após 6 meses de tratamento, por isso, atualmente estes não são os fármacos de escolha para obesidade.

Um grupo específico de pacientes parece ter melhor resposta ao tratamento com este tipo de substância: pacientes portadores de transtorno compulsivo alimentar periódico (TCAP) sem componentes purgativos; nestes, o uso de fluoxetina ou sertralina associado à terapia cognitivo-comportamental auxiliou a perda e a manutenção de peso perdido.

Em pacientes que apresentam diagnóstico de TCAP, as doses de tratamento variam de 20 mg a 60 mg/dia de fluoxetina e entre 50 mg e 150 mg/dia de sertralina.

Em crianças e adolescentes, não há trabalhos suficientes para justificar a utilização deste tipo de medicamento como tratamento inicial da obesidade. É possível que alguns casos específicos, com componentes de TCAP, mostrem-se benéficos, mas ainda são necessários mais estudos.

Os efeitos colaterais comuns descritos em adultos são: constipação intestinal, insônia, náuseas, astenia, diminuição de libido.

Importante ressaltar que a associação entre inibidores da recaptação de sertralina e norepinefrina (sibutramina) deve ser evitada, pois seus efeitos somados podem desencadear um quadro de síndrome serotoninérgica.

Novas medicações

Algumas novas medicações e associações estão sendo avaliadas no auxílio da terapia antiobesidade em adultos, como a lorcaserina, a tesofenadina, a bupropiona, e os agonistas de *glucagon-like peptide 1* (GLP1). Porém, não há estudos publicados realizados com adolescentes e crianças.

Considerações finais

A obesidade infantil vem aumentando sua incidência no mundo todo em decorrência de novos hábitos alimentares adquiridos e rotina mais sedentária. O combate a estes comportamentos deve envolver também ações governamentais para que resultados mais efetivos sejam obtidos. Orientação sobre práticas alimentares saudáveis e estímulo à atividade física são as peças fundamentais no tratamento de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade e devem ser reforçados e estimulados em todas as consultas médicas.

Em casos de crianças ou adolescentes com obesidade grave, principalmente se associada a comorbidades, nos quais a orientação de mudança comportamental não for efetiva, a utilização de medicamentos para auxiliar no processo de redução do IMC pode ser discutida com os responsáveis.

Uma vez iniciado o tratamento medicamentoso nestes pacientes, os retornos devem ser mais curtos e a atenção aos efeitos colaterais deve ser constante.

Não existem estudos que avaliem as implicações do uso deste tipo de medicamento

em crianças e adolescentes por mais de 2 anos, porém estes se mostraram seguros e efetivos ao longo de 1 ano de tratamento e tiveram boa aceitação na população estudada.

Bibliografia recomendada

- Atabec ME, Pirgon O. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: 6 month, randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatric Endocrinol* 2008;21:339-48.
- Baker JL, Olsen LW, Sorensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med.* 2007 Dec 6;357(23):2329-37.
- Bayle CJ. Metformin—an update. *Gen Pharmacol.* 1993 Nov; 24(6):1299-309
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP *et al.*, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults *Engl J Med.* 1998 Jun 4;338(23):1650-6.
- Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR *et al.* Sibutramine Adolescent Study Group. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents. *Ann Intern Med.* 2006 Jul 18;145(2):81-9.
- Borgström B. Mode of action of tetrahydrolipstatin: a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. *Biochim Biophys Acta.* 1988 Oct 14;962(3):308-16.
- Bucaretti F, de Capitani EM, Mello SM *et al.* Serotonin syndrome following sibutramine poisoning in a child, with sequential quantification of sibutramine and its primary and secondary amine metabolites in plasma. *Clin Toxicol (Phila).* 2009 Jul;47(6):598-601.
- Chanoine JP, Hampl S, Jensen C *et al.* Effect of orlistate on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Jul 15;293(23):2873-83.
- Clarson CL, Mahmud FH, Baker JE *et al.* Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance. *Endocr.* 2009;36: 141-6.
- Craig ME, Cowell CT, Larsson Pet al.; KIGS International Board. Growth hormone treatment and adverse events in Prader-Willi syndrome: data from KIGS (the Pfizer International Growth Database). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Aug;65(2):178-85.
- Daniels SR, Long B, Crow S *et al.*, Sibutramine Adolescent Study Group. Cardiovascular effects of sibutramine in the treatment of obese adolescents: result of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2007;120: 147-57.

- Danielsson P, Janson A, Norgren S *et al.* Impact sibutramine therapy in children with hypothalamic obesity or obesity with aggravating syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(11): 4101-6.
- Darga LL, Carroll-Michals L, Botsford SJ *et al.* Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 1991 Aug;54(2):321-5.
- Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M *et al.* Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;281:235-42.
- Davignon A, Rautaharju P, Boiselle E *et al.* Normal ECG standards for infants and children. *Pediatr Cardiol.* 1979/80;1:123-52.
- de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA *et al.* Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct 16.
- De Waele K, Ishkanian SL, Bogarin R *et al.* Long-acting octreotide treatment causes a sustained decrease in ghrelin concentrations but does not affect weight, behaviour and appetite in subjects with Prader-Willi syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008 Oct;159(4):381-8.
- Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346: 393-403.
- Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcome Study. *Lancet.* 2009 Oct 28.
- Duncan GE. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 May;160(5):523-8.
- Eiholzer U, I, Allemand D, van der Sluis I *et al.* Body composition abnormalities in children with Prader-Willi syndrome and long-term effects of growth hormone therapy. *Horm Res.* 2000;53(4):200-6.
- Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. *Horm Res.* 2005;63(1):33-9.
- Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G *et al.* Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999 Sep 16;341(12):879-84.
- Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M *et al.* Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Sep;69(3):443-51.

- Finer N, Ryan DH, Renz C *et al.* Prediction of response to sibutramine therapy in obese non-diabetic and diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2006; 8(2): 206-213
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan S *Ret al.* Risk factors and adult body mass index among overweight children: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2009 Mar;123(3):750-7.
- Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence-based, conceptual approach. *Diabetes Care.* 2007 Feb;30(2):395-402. Review.
- Gambineri A, Patton L, De Iasio *Ret al.* Efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jul;90(7):3854-62.
- Hauptman JB, Jeunet FS, Hartmann D. Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro 18 a 0647 (tetrahydrolipstatin). *Am J Clin Nutr.* 1992 Jan;55(1 Suppl):309S-313S. Review.
- Hedges DW, Reimherr FW, Hoopes SP *et al.* Treatment of bulimia nervosa with topiramate, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial part 2: improvement in psychiatric measures. *J Clin Psychiatry.* 2003 Dec;64(12):1449-54.
- Hermansen K, Mortensen LS. Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf.* 2007;30(12):1127-42.
- Heusser K, Engeli S, Tank *Jet al.* Sympathetic vasomotor tone determines blood pressure response to long-term sibutramine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1560-3.
- Hoopes SP, Reimherr FW, Hedges DW *et al.* Treatment of bulimia nervosa with topiramate, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial part 2: improvement in binge and purge measures. *J Clin Psychiatry.* 2003 Nov;64(11):1335-41.
- James WP, Astrup A, Finer N *et al.* Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet.* 2000 Dec 23 a 30;356(9248):2119-25.
- Jeanrenaud B. An hypothesis on the aetiology of obesity: dysfunction of the central nervous system as a primary cause. *Diabetologia.* 1985 Aug;28(8):502-13. Review.
- Kendall D, Vall A, Amin R, Barrett T, Dimitri P, Ivison F, Kibirige M, Mathew V, Matyka K, Mc Govern A, Stirling H, Tetlow L, Wales J, Wright N, Clayton P, Hall C. Metformin in obese children and adolescents: The MOCA Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013, 98(1):322-9.
- Levisohn PM. Safety and tolerability of topiramate in children. *J Child Neurol.* 2000;1: Suppl 1:S22-6.
- Lindgren AC, Hagenäs L, Müller *Jet al.* Growth hormone treatment of children with

Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr.* 1998 Jan;87(1):28-31.

Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr Suppl.* 1999 Dec;88(433):109-11.

Lookene A, Skottova N, Olivecrona G. Interactions of lipoprotein lipase with the active-site inhibitor tetrahydrolipstatin (Orlistate). *Eur J Biochem.* 1994 Jul 1;222(2):395-403.

Love-Osborne K. Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescent with insulin resistance. *J Pediatric* 2008;152(6): 817-22.

Lustig RH, Greenway F, Velasquez-Meyer *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of a long-acting formulation of octreotide in promoting weight loss in obese adults with insulin hypersecretion. *Int J Obes (Lond).* 2006 Feb;30(2):331-41.

Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith *et al.* Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2586-92.

Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM *et al.* Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol.* 2008 Feb;158(2):179-87.

Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents – criteria for diagnosis *Diabetol Metab Syndr.* 2009 Oct 19;1(1):20.

Marchena Yglesias PJ, García González I, Rico Villoria *et al.* Lactic acidosis caused by metformina. *An Med Interna.* 2008 Mar;25(3):153-4.

McDuffie JR, Calis KA, Booth SI *et al.* Effects of orlistate on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharm* 2002; 22(2): 814-82.

McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo G *et al.* Efficacy of orlistate as an adjunct to behavioral treatment in overweight African American and Caucasian adolescents with obesity-related comorbid conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004 Mar;17(3):307-19.

McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA *et al.* Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2003 Feb;160(2):255-61.

McGovern L, Johnson JN, Paulo R *et al.* Treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* December 2008, 93(12):4600-5.

- McMahon FG, Weinstein SP, Rowe Eet al. Sibutramine in Hypertensives Clinical Study Group. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens.* 2002 Jan;16(1):5-11.
- Miller LJ. Management of atypical antipsychotic drug-induced weight gain: focus or metformin. *Pharmacotherapy.* 2009 Jun;29(6):725-3.
- Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin offsets weight gain in children o psychotropics. *Am J Psychiatry.* 2002;159(4):655-7.
- Oxxxx Connor MB. An orlistate “superdosagem” in a child. *Ir J Med Sci.* 2009 Sep 11.
- Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen Het al. Interventions for treating obesity in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1.
- Ozkan B, Bereket A, Turan Set al. Addition of orlistate to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur J Pediatr.* 2004 Dec;163(12):738-41.
- Paolisso, L Amato, R Eccellente et al. Effect of metformina on food intake in obese subjects. *European Journal of Clinical Investigation* 1998 Jun; 28(6):441-6.
- Park MH, Kinra S, Ward KJet al. Metformina fo obesity in children and adolescents: a systematic review. *Diabetes Care.* 2009;32:1743-5.
- Pinelli L, Elerdini N, Faith MSet al. Childhood obesity: results of a multicenter study of obesity treatment in Italy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12 Suppl 3:795-9.
- Raitakari OT, Juonala M, Kähönen Met al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA.* 2003 Nov 5;290(17):2277-83.
- Rodrigues AM, Randominski RB, Suplicy Hde Let al. The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1621-6.
- Rucker D, Padwal R, Li SKet al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: update meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7631): 1194-9.
- Savoye M, Shaw M, Dziura Jet al. Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007 Jun 27;297(24):2697-704.
- Sjöström L, Rissanen A, Andersen T et al. European Multicenter Orlistate Study Group Randomized placebo-controlled trial of orlistate for weight loss and prevention of weight regain in obese subjects. *Lancet.* 1998 Jul;352:167-172
- Sramek JJ, Leibowitz MT, Weinstein SPet al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial. *J Hum Hypertens.* 2002 Jan;16(1):13-9.

Srinivasan S, Ambler GR, Baur L *et al.* Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2074-80 Epub 2006 Apr 4.

Torgerson J, Hauptman J, Boldrin M *et al.* Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155-61.

Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas T. The use of sibutramine in management of obesity and related disorders: An update. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):441-52.

van Baak MA, van Mil E, Astrup AV *et al.* STORM Study Group. Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance (STORM trial). *Am J Clin Nutr.* 2003 Aug;78(2):209-14.

Whitaker RC, Wright JA, Pepe M *et al.* Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 1997 Sep 25;337(13):869-73.

Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A *et al.* A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Nov;28(11):1399-410.

Yanovski SZ, Yanovski JA. Drug therapy: obesity. *N Engl J Med* 2002. Feb 21; 346(8) 591-602.

Zelissen PM, Stenlof K, Lean ME *et al.* Effect of three treatment schedules of recombinant methionyl human leptin on body weight in obese adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2005 Nov;7(6):755-61.

Prevenção de Diabetes Mellitus Tipo 2 por Mudança de Estilo de Vida e Farmacoterapia

Marcio C. Mancini e Josivan Gomes de Lima

Introdução

Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença comum, com prevalência universalmente crescente, que afeta, segundo as pesquisas mais recentes, 8% da população dos EUA e 7,8% da população brasileira de 30 a 69 anos de idade. Este mesmo estudo demonstrou que a prevalência mais elevada foi na cidade de São Paulo (9,7%) e a menor foi em Brasília (5,2%). A prevalência aumenta proporcionalmente ao grau de obesidade. Diante do alarmante aumento do número de indivíduos com sobrepeso e obesidade e se a estas estatísticas relacionadas com o DM2 forem adicionados os estados de “pré-diabetes” – tolerância diminuída à glicose (TDG) e glicemia de jejum alterada (GJA) –, é evidente que uma epidemia de DM2 é inevitável, com suas consequentes complicações macro e microvasculares, morbidade, mortalidade e elevação dos custos de saúde pública. É urgente, portanto, o desenvolvimento de estratégias de prevenção. O termo “pré-diabetes” tem sido alvo de críticas por muitos autores, entretanto, várias sociedades o utilizam e nós achamos que ele é de mais fácil entendimento para o paciente que o termo “intolerante à glicose”. Neste capítulo, ambos os termos serão utilizados como sinônimos.

Está solidamente documentado que a mudança de estilo de vida, o que inclui dieta e implementação de atividade física, é uma medida eficaz em relação à melhora da tolerância à glicose e à redução da incidência de DM2. Entretanto, em geral, é difícil que tais modificações de estilo de vida sejam mantidas a longo prazo. Desse modo,

mesmo tendo eficácia comprovada, esta é questionada na medida em que os pacientes não conseguem manter os hábitos saudáveis por um longo período.

Podemos então lançar mão de outro modo de prevenção do DM2 ao utilizar o tratamento farmacológico para os indivíduos com alto risco de desenvolver a doença. No futuro, a identificação de variantes genéticas e de interações entre genes e gene-ambiente poderá possibilitar que as estratégias de prevenção sejam individualizadas, ao observar exatamente quais indivíduos apresentam maior chance de ter melhor resposta terapêutica para determinado agente.

Identificação de pacientes com alto risco para desenvolver diabetes

Quanto maior o risco de evoluir para diabetes, maior o benefício de uma medida preventiva. Desse modo, os pacientes com intolerância à glicose (GJ entre 100 e 125 mg/dL e/ou glicemia de 2 h no teste de tolerância à glicose entre 140 e 199 mg/dL) seriam os indivíduos com maior potencial de benefício. Nem todos que têm intolerância à glicose evoluirão para diabetes, porém, o risco é comprovadamente aumentado nesse grupo. Atualmente, estes pacientes são alvo dos estudos clínicos de prevenção de DM2. Dieta inadequada e sedentarismo, que levam ao aumento do peso, são os principais fatores determinantes da evolução para DM2.

Além desses pacientes com intolerância à glicose detectada laboratorialmente, bem como aqueles com síndrome metabólica (SM), podemos ainda utilizar escores de risco para pontuar determinadas variáveis e obter um valor numérico que, quanto maior for, indicará maior risco de evoluir para diabetes. O FINDRISK (Finish Diabetes Risk Score) foi desenvolvido pela Sociedade Finlandesa de Diabetes utilizando o banco de dados do Diabetes Prevention Study (DPS) e atribui pontos para idade, IMC, circunferência abdominal, atividade física, consumo de frutas e vegetais, uso de anti-hipertensivos, hiperglicemia prévia e história familiar de diabetes. De acordo com a pontuação, categoriza-se o paciente em baixo risco (1/100 irá desenvolver diabetes), risco pouco elevado (1/25), moderado (1/6), alto (1/3) e muito alto (1/2). O cálculo do FINDRISK pode ser feito *on-line* pelo endereço <<http://www.diabetes.fi/english/risktest/>>. Existem outros escores de risco que também podem ser utilizados, e todos são eficazes na detecção dos pacientes de alto risco.

Infelizmente, tais escores são subutilizados e seu uso deve ser estimulado.

Estudos preliminares investigam marcadores séricos, como o RBP4 (*retinol-binding protein 4*), os quais, presentes em níveis elevados, podem indicar quais seriam os pacientes de maior risco para evolução de diabetes.

Intervenções não farmacológicas

As mudanças de estilo de vida (inclusive os hábitos alimentares saudáveis e os exercícios físicos regulares, com manutenção de um peso adequado), desde que realizadas com regularidade, são as intervenções mais eficazes na prevenção do DM2. Alguns estudos comprovaram isso. No *Malmö Study*, que avaliou 217 indivíduos com média de IMC de 26,6 kg/m² durante 5 anos, houve uma redução no risco absoluto de 18%, sendo necessário tratar (NNT) 18 pacientes para prevenir um caso de DM2 (NN^c = 18). Dois estudos de desenho semelhante (*Diabetes Prevention Study-DPS* e *Diabetes Prevention Program-DPP*) que avaliaram, respectivamente, 523 (IMC 31,0 kg/m²) e 2.161 (IMC 34,0 kg/m², média de idade de 51anos) pacientes durante 3 anos chegaram a resultados semelhantes, com redução de 58% no risco relativo (ambos os estudos) e com NNT de 22 e 21. O *Da Qing Study* avaliou 500 pacientes com IMC 25,8 kg/m² durante 6 anos e também encontrou uma redução de risco relativo de 46%, com um NNT de 25.

Ao avaliar estes quatro estudos, conclui-se que dieta saudável e atividade física regular certamente modificam a evolução da doença e levam a uma redução no risco absoluto, que varia de 12 a 27%. Além disso, é necessário tratar entre 21 e 28 pacientes para prevenir um caso de DM2.

A dieta recomendada é pobre em gorduras saturadas e trans, pobre em carboidratos simples e rica em frutas, verduras e fibras (> 30 g/dia). A ingestão de sal deve ser limitada a menos de 6 g/dia. A atividade física deve ser predominantemente aeróbica, e realizada, no mínimo, durante 150 min por semana, divididos em 3 a 5 dias (30 a 50 min/dia).

Parar o tabagismo é obrigatório nesse grupo de pacientes, bem como manter um IMC < 25 kg/m². Caso o paciente tenha sobrepeso, recomenda-se uma perda de pelo menos 10% do peso corporal, o que já melhora significativamente o risco cardiovascular. Esta redução deve ocorrer preferencialmente na gordura visceral,

avaliada por meio da medição da circunferência abdominal, que deverá ficar o mais próximo possível de 94 cm (homens) e 80 cm (mulheres).

Intervenções farmacológicas

► Agentes antiobesidade

Medidas que visam à mudança nos hábitos de vida, com aumento de atividade física, redução de gordura, adição de fibras na dieta e perda de peso da ordem de 5 a 10% podem prevenir DM2. Da mesma maneira, intervenções cirúrgicas para tratamento de obesidade “curam” praticamente 80 a 90% dos pacientes com DM2 e quase reduzem a zero o aparecimento de novos casos de DM2, tornando atraente a ideia de utilizar tais medidas como modo de prevenir a doença.

Muitos estudos demonstraram que as medicações que causam perda de peso podem melhorar o controle glicêmico. A primeira tentativa de demonstrar que esses medicamentos são efetivos na prevenção de DM2 foi uma avaliação multicêntrica do orlistate, um inibidor de lipases que age reduzindo a absorção intestinal de gordura. Essa avaliação foi composta por uma análise de três estudos clínicos randomizados controlados com placebo. Pacientes com obesidade graus 1 e 2, mas sem DM2, receberam orlistate ou placebo por 2 anos, além de dieta hipocalórica. Uma porcentagem menor de indivíduos do grupo orlistate progrediu de TDG para DM2 em relação ao grupo placebo (respectivamente, 3 e 7,6%). Além disso, entre indivíduos com TDG basal, o nível glicêmico normalizou em mais pacientes do grupo orlistate em relação ao placebo (respectivamente, 72 e 49%, $p = 0,04$). Essas observações indicavam que o orlistate, adicionado à intervenção dietética, poderia prevenir o desenvolvimento de DM2 em obesos. No entanto, este foi um estudo retrospectivo.

A confirmação de tal hipótese só veio com a publicação do estudo XENDOS. O objetivo desse estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, paralelo e multicêntrico sueco, foi a investigação do uso de orlistate e da mudança de estilo de vida comparados com a mudança de estilo de vida isoladamente por 4 anos em relação à prevenção de DM2 em indivíduos obesos. Pacientes não diabéticos, em um total de 3.305 indivíduos, foram arrolados e 21% da coorte apresentavam TDG. Os participantes receberam orlistate (120 mg, 3 vezes/dia, às refeições) ou placebo, além

de uma dieta hipocalórica com um déficit calórico de 800 kcal em relação ao gasto energético total diário estimado e de encorajamento para praticar exercício físico moderado diariamente. Como esperado, a perda ponderal foi maior no grupo orlistate ($-6,9$ kg; $n = 1.640$) do que no grupo placebo ($-4,1$ kg; $n = 1.637$; $p = 0,001$). Tal diferença na perda de peso foi suficiente para reduzir a incidência de DM2 (6,2% no grupo orlistate vs. 9% no grupo placebo; $p = 0,0032$; redução do RR = 37,3%). Em pacientes obesos com TDG, 28,8% dos que tomaram placebo tornaram-se diabéticos, contra 18,8% no grupo orlistate ($p < 0,005$). O número necessário para tratar (NNT) pacientes para evitar um caso de DM2 foi 11 (Figura 70.1 e Tabela 70.1).

O estudo SCOUT foi planejado para demonstrar benefícios a longo prazo para o controle do peso, associando a sibutramina a modificações de estilo de vida (dieta e exercício). O estudo multicêntrico multinacional recrutou cerca de 9 mil pacientes com sobrepeso ou obesidade com menos de 55 anos de idade, de ambos os sexos, com risco cardiovascular (RCV) elevado (arteriopatias coronária, cerebral ou periférica; TGD ou DM2, e pelo menos mais um fator de risco cardiovascular). A intervenção com sibutramina ocorrerá em uma média de 4 a 5 anos. O objetivo primário desse estudo é observar a morbidade e a mortalidade cardiovascular, mas, em uma análise do grupo de pacientes sem DM2, poderá demonstrar se a sibutramina também pode prevenir o desenvolvimento da doença.

O rimonabanto também vinha sendo estudado com a finalidade de prevenção de diabetes, porém foi retirado do mercado devido a efeitos adversos.

► Agentes hipoglicemiantes

■ Biguanidas

As biguanidas agem nos tecidos adiposo, muscular e hepático (preferencialmente neste último) por meio de mecanismos distintos, promovendo melhora da resistência à insulina (RI). O principal estudo a avaliar o efeito da metformina na prevenção de DM2 foi o *Diabetes Prevention Program* (DPP). Ele foi desenhado para responder se as mudanças de estilo de vida ou o tratamento com metformina previnem DM2. Os participantes somaram 3.234 não diabéticos com ou sem TDG seguidos por uma média de 2,8 anos e foram aleatoriamente distribuídos para uma de três intervenções: placebo, metformina (850 mg, 2 vezes/dia) ou mudança de estilo de vida (envolvendo a prática

de 150 min de exercício por semana e a perda de 7% do peso corporal em quase 3 anos). O estudo demonstrou que tanto as mudanças de estilo de vida como o uso de metformina reduziram a incidência de DM2, mas as mudanças foram mais efetivas que a droga em 39% ($p < 0,001$). A incidência de DM2 foi reduzida em 58% com a intervenção no estilo de vida e em 31% com metformina em relação ao placebo ($p < 0,001$ para ambos) (Figura 70.2 e Tabela 70.1).

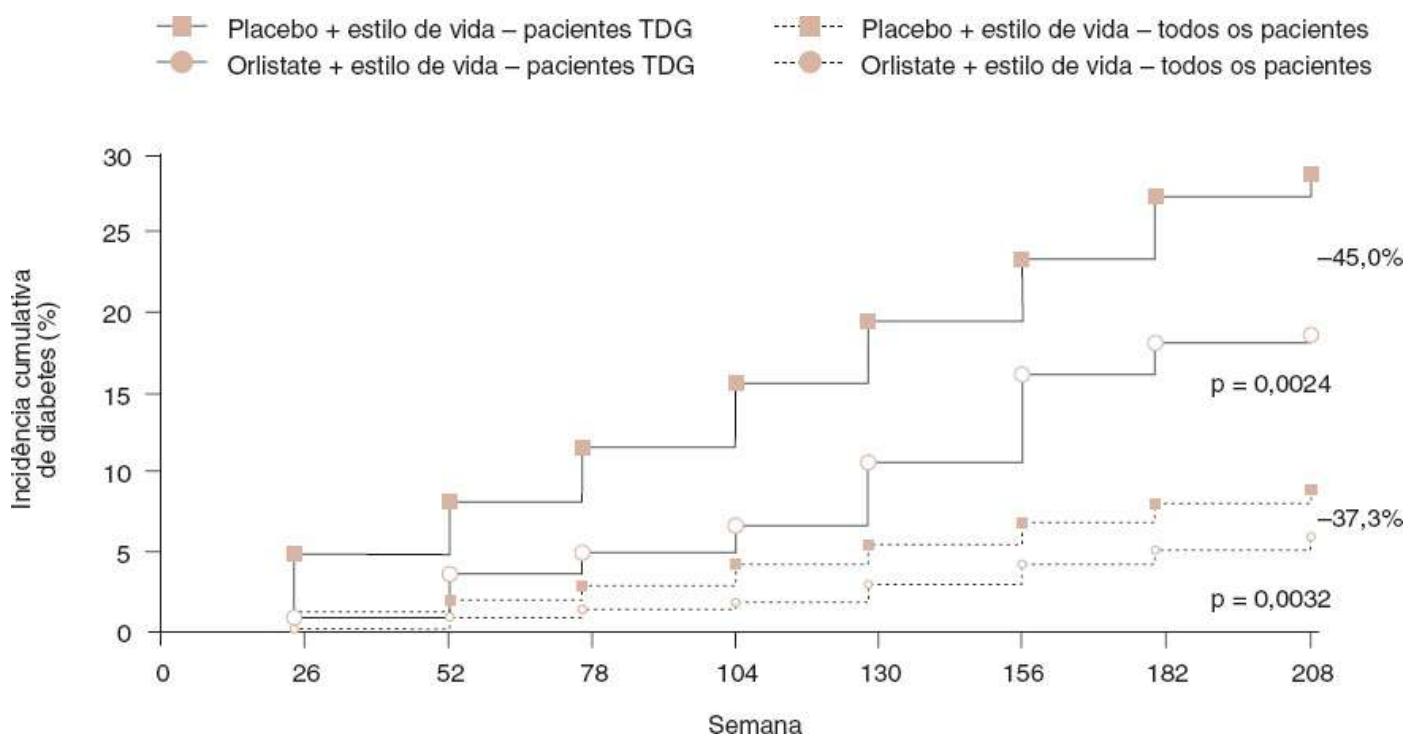


Figura 70.1 Incidência cumulativa de DM2 por grupo em todos os pacientes obesos (TDG ou normal na linha de base) e apenas nos pacientes obesos com TDG na linha de base. A redução do risco de desenvolver DM2 no grupo orlistate mais mudança de estilo de vida está indicada. Valores mostrados de p são obtidos por *log-rank test*. Copyright© 2004, American Diabetes Association. From Diabetes Care, Vol. 27, 2004; 155-61. Reimpressa com permissão da The American Diabetes Association.

Tabela 70.1 Prevenção farmacológica de DM2.

Agente	Estudo	Tempo de seguimento	N	Grupo estudado	Incidência de DM2 (%)
Orlistate	XENDOS	4 anos	3.305	Obesos com ou sem TDG	-45
Metformina	DPP	2,8 anos	3.234		-31

	CPDS	3 anos	261	Pacientes com TDG	-76,8
	EDIT	6 anos	631	Pacientes com TDG ou GJA	
Tolbutamida	Malmohus	10 anos	267	Pacientes com TDG	-29
Troglitazona	TRIPOD	30 meses	266	Hispânicas com AF de DMG	-56
	DPP	0,9 ano	585	Pacientes com ou sem TDG	-75
Rosigitazona	DREAM	3 anos	5.269	Adultos com TDG ou GJA	-55,4
Pioglitazona	ACT NOW	2,6 anos	602	Pacientes com TDG ou GJA	-81
Acarbose	STOP-NIDDM	3,3 anos	1.429	Pacientes com TDG	-25
	CPDS	3 anos	261	Pacientes com TDG	-87,8
	EDIT	6 anos	631	Pacientes com TDG ou GJA	
Nateglinida	NAVIGATOR	5 anos	9.306	Pacientes intolerantes à glicose	Sem diferença em relação ao placebo
Insulina Glargina	ORIGIN	6,2 anos	1456	Pacientes com GJA ou TDG	-31
Pravastatina	WOSCOPS	3,5 a 6,1 anos	5.974	Homens sem DM2	-30
Atorvastatina e outras	Canadense	Retrospectivo	314	Transplantados renais sem DM2	-76
Bezafibrato	BIP	6,2 anos	303	Coronarianos sem DM2	-22

TDG: tolerância diminuída à glicose; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GJA: glicemia de jejum alterada; DMG: diabetes gestacional; AF: antecedente familiar.

A vantagem da mudança de estilo de vida sobre a metformina foi maior entre os indivíduos com GJ e insulinemia de jejum mais elevadas, em indivíduos com mais de 60 anos de idade e naqueles com IMC menor do que 30 kg/m². Por outro lado, a metformina foi mais eficaz em pacientes com menos de 44 anos e IMC maior do que 35 kg/m². Ambas as intervenções foram igualmente eficazes em restaurar o nível normal de glicose de jejum, mas as modificações de estilo de vida foram mais efetivas em relação à normalização da glicose pós-prandial e da hemoglobina glicada (HbA1c). Em comparação com o grupo placebo, estimou-se que a intervenção no estilo de vida e com metformina acarretariam um atraso no desenvolvimento de DM2, respectivamente, de 11 e 3 anos.

Após o término do estudo DPP, iniciou-se o DPP-OS (*outcome study*) para acompanhar os três grupos e avaliar a incidência de diabetes. Dados de 15 anos (2013) mostram que os efeitos preventivos aconteceram durante o período de intervenção do DPP (após o término do estudo, permitia-se que os pacientes mudassem de grupo) e que, posteriormente, a incidência anual de diabetes foi similar nestes grupos, apesar de a diferença cumulativa permanecer com o tempo. Em relação à hemoglobina glicada, inicialmente, o grupo de estilo de vida teve um maior efeito, porém, durante o acompanhamento, verificou-se efeito maior no grupo da metformina. Em relação a fatores cardiovasculares, a metformina reduziu a gravidade de calcificação coronária, mas o estudo ainda tem poder insuficiente para avaliar eventos cardiovasculares.

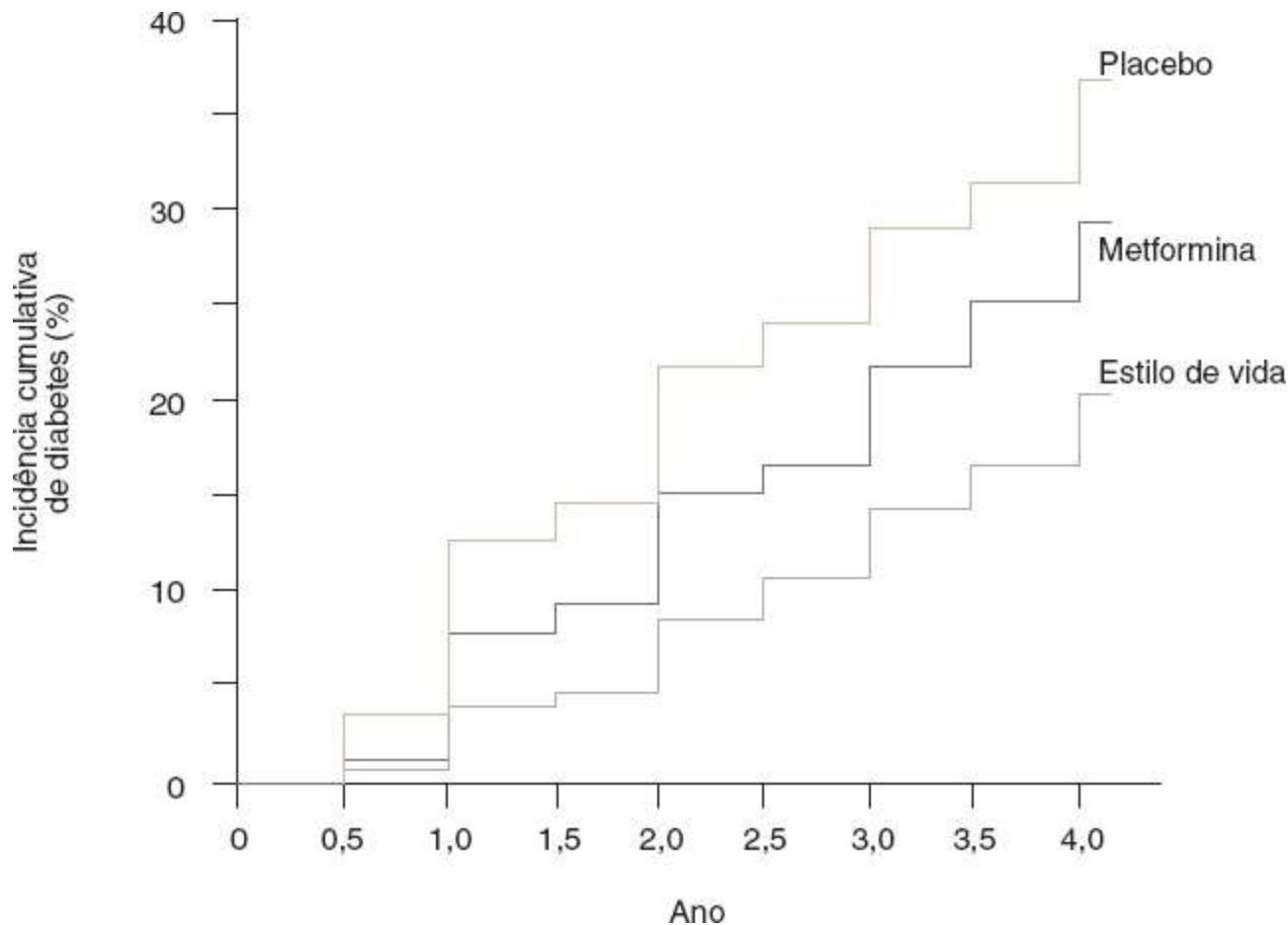


Figura 70.2 Incidência cumulativa de DM2 no grupo placebo, metformina e intervenção no estilo de vida no estudo DPP. Copyright[©] 2002 Massachusetts Medical Society. From New England Journal of Medicine, Vol. 346, 2002; 393-403. Reimpressa com permissão da The Massachusetts Medical Society.

Além disso, a metformina foi testada em relação à prevenção de DM2 em outros estudos (CPDS e EDIT) com número menor de pacientes (Tabela 70.1).

■ Sulfonilureias

Estudos iniciais com número limitado de pacientes pretendiam avaliar a redução da incidência de DM2 com o uso de sulfonilureias. No estudo *MALMÖHUS*, 267 homens com TDG receberam intervenção no estilo de vida (dieta e exercícios) ou a mesma intervenção associada à tolbutamida. Após 10 anos, a progressão para DM2 foi de 29% no grupo controle, 13% no grupo com intervenção no estilo de vida e 0% no grupo com intervenção mais medicação (Tabela 70.1).

Pelo menos mais dois estudos não demonstraram benefício na progressão de TDC

para DM2, um com tolbutamida, o UK *Bedford Study*, e um com gliclazida, o FHS.

■ *Meglitinidas*

As meglitinidas (nateglinida e repaglinida), outra categoria de medicamentos que estimula a secreção de insulina durante a primeira fase após a refeição, ou seja, especificamente nas incursões pós-prandiais da glicemia, parecem ser efetivas na prevenção de DM2. O NAVIGATOR, estudo duplo-cego, randomizado, avaliou 9.306 pacientes com intolerância à glicose. Estes pacientes foram randomizados para nateglinida (60 mg, 3 vezes/dia), valsartana (antagonista do receptor da angiotensina II – ARA) ou placebo, sendo avaliado o aparecimento de novos casos de DM2 e eventos cardiovasculares maiores (morte, infarto do miocárdio [IM], AVC e hospitalização por insuficiência cardíaca). Após 5 anos de acompanhamento, a nateglinida, em comparação com o placebo, apresentou uma incidência acumulativa de diabetes de 36%, enquanto o placebo teve 34% (HR 1,07; IC 95% 1,00 a 1,15). Também em relação aos resultados cardiovasculares, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, porém houve maior risco de hipoglicemia no grupo nateglinida.

■ *Glitazonas*

As glitazonas são ligantes do receptor PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*) e agem sensibilizando os tecidos, principalmente o músculo esquelético, à ação da insulina. Muitos estudos avaliaram a capacidade de essas substâncias prevenir o desenvolvimento de DM2.

A troglitazona foi o primeiro composto desta classe, embora não seja mais usada por sua hepatotoxicidade (motivo pelo qual foi descontinuada de estudos clínicos, em que estava sendo testada na prevenção de DM2, como o DPP, já citado nos estudos com metformina). No estudo TRIPOD, 266 mulheres hispânicas com história prévia de diabetes gestacional (DMG), nas quais aproximadamente 70% apresentavam TDG foram aleatoriamente distribuídas entre placebo e troglitazona 400 mg/dia. A incidência de DM2 reduziu 56% em cerca de 30 meses. Nos grupos placebo e troglitazona, a incidência foi de 12,3% e 5,4%, respectivamente ($p < 0,01$). O fator mais interessante foi que, após um período de 8 meses de saída do estudo, os efeitos preventivos

associados à preservação da função da célula β ainda eram observados, mostrando que, de fato, a troglitazona parece prevenir o DM2, e não simplesmente atrasar o seu início. Além disso, uma recente análise dos 585 indivíduos com TDG que receberam troglitazona no protocolo original do DPP (grupo interrompido prematuramente pela retirada da medicação do mercado) mostrou que a redução da incidência de DM2 foi de 75% nesse grupo, comparada com a de 58% no grupo intervenção no estilo de vida e 31% no grupo metformina. Durante menos de 1 ano, tempo que durou o tratamento com troglitazona no DPP, a incidência de DM2 foi de 3 casos/100 pessoas/ano, comparada com 12 no grupo placebo ($p < 0,001$ vs. troglitazona); 6,7 no grupo metformina ($p = 0,02$) e 5,1 no grupo intervenção não farmacológica ($p = 0,18$). Após os 3 anos que se seguiram à retirada da troglitazona, a incidência de DM2 foi semelhante à do grupo placebo.

DREAM foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, com 5.269 participantes com 30 anos de idade ou mais, sem doença cardiovascular, mas com TDG ou GJA. Os pacientes receberam ramipril (até 15 mg/dia) ou placebo e rosiglitazona (8 mg/dia) ou placebo e foram seguidos por aproximadamente 3 anos. O desfecho composto foi desenvolvimento de DM2 ou morte. No grupo rosiglitazona, 11,6% dos participantes desenvolveram o desfecho primário composto, contra 26% no grupo placebo ($p < 0,0001$); 50,5% tornaram-se normoglicêmicos contra 30,3% no grupo placebo ($p < 0,0001$). No grupo rosiglitazona, 0,5% desenvolveu insuficiência cardíaca, contra 0,1% no grupo placebo ($p = 0,01$). Havia a dúvida sobre se as glitazonas poderiam tratar o pré-diabetes ou apenas atrasar a evolução para diabetes. Após o término do estudo DREAM, a rosiglitazona foi suspensa e os pacientes reavaliados após 3 meses. Boa parte deles terminou voltando ao estado inicial, o que fortaleceu a hipótese de que o efeito da medicação se dá apenas durante sua utilização, não havendo a cura do estado de tolerância alterada à glicose. No grupo do ramipril, houve uma redução de risco relativo de 9%, porém sem significado estatístico.

O estudo ACT NOW avaliou se 30 a 45 mg/dia de pioglitazona poderia prevenir ou atrasar a evolução da doença em 602 pacientes com alto risco para diabetes (GJ 90 a 125 mg/dL e/ou intolerante à glicose no teste oral de tolerância à glicose [TOTG] e pelo menos mais um componente da SM) acompanhados durante cerca de 2,6 anos. Foi verificada uma redução de 81% na ocorrência de DM2 comparada com placebo. Essa excelente redução de risco relativo leva a um NNT de apenas 3,5, o que qualifica a

pioglitazona como uma das melhores medicações para prevenção de DM2. O medicamento que tem resultados mais próximos deste é a rosiglitazona, a qual reduziu 60% no estudo DREAM, levando a crer que a classe das glitazonas realmente apresenta um efeito protetor da célula β , como também mostrado em diabético no estudo ADOPT. A pioglitazona também aumentou a chance de normalizar a glicemia (42% *versus* 28% no grupo placebo). Em relação aos efeitos adversos, a prevalência de edema (25%) e de ganho de peso (3,5 kg) aumentou, mas as fraturas e a insuficiência cardíaca não foram elevadas. Uma vez que o benefício parece existir apenas durante o uso da medicação, sendo, portanto, contínuo, há a preocupação com o risco futuro destes efeitos adversos.

■ *Acarbose*

Como demonstrado no estudo STOP-NIDDM, outra medicação efetiva para prevenir diabetes é a acarbose, uma inibidora das α -glicosidases do intestino delgado, que causa retardo na absorção da glicose. O estudo randomizou 1.429 pacientes intolerantes à glicose para acarbose (100 mg, 3 vezes/dia) ou placebo; 682 pacientes em cada grupo completaram o estudo, com um seguimento médio de 3,3 anos. O DM2 diagnosticado por meio de TOTG anual foi o desfecho primário. O grupo que recebeu acarbose teve a incidência de DM2 reduzida em 25%; tal incidência foi de 42% no grupo placebo e de 32% no grupo acarbose ($p = 0,0015$). Notou-se esse efeito a partir do primeiro ano, o qual persistiu durante o restante do estudo, sendo independente de sexo, idade e IMC. Mulheres com mais de 55 anos, IMC abaixo de 30 kg/m² e nível de insulina normal foram as que mais se beneficiaram. O tratamento com acarbose não somente reduziu a progressão para DM2, como também melhorou a intolerância à glicose. A taxa de abandono foi maior no grupo acarbose (30%) do que no grupo placebo (31%, $p = 0,0001$), principalmente devido a efeitos adversos gastrintestinais. O possível mecanismo pelo qual a acarbose pode prevenir DM2 é a diminuição da ascensão pós-prandial da glicose plasmática. Esse efeito da acarbose pode evitar o estresse das células β , adiando, desse modo, a conversão de TDG para DM2. Além disso, o tratamento com acarbose reduziu o risco relativo de eventos vasculares em 49%, de infarto do miocárdio em 91% e de novos casos de hipertensão (HAS) em 34%, se comparado com o placebo.

A acarbose foi testada também em relação à prevenção de DM2 em estudos com número menor de pacientes: CPDS e EDIT.

■ *Incretinomiméticos*

Alguns estudos têm sido publicados avaliando os efeitos dos inibidores da DPP4 ou dos análogos do GLP-1 na prevenção de diabetes. Em relação aos inibidores de DPP4 os estudos foram realizados com um pequeno número de pacientes e por pouco tempo. Estudos com vildagliptina mostraram aumento no GLP-1 e GIP e, apesar de o pico de insulina não aumentar, houve redução dos picos glicêmicos em até 30%. Em um pequeno estudo com apenas 22 pacientes com intolerância de jejum, a sitagliptina também mostrou aumento de GLP-1, mas não alterou glicemia de jejum ou pós-prandial, nem insulina ou peptídio C.

Um estudo duplo-cego e controlado com placebo, durante 20 semanas, avaliou 564 pacientes obesos (IMC 30 a 40 kg/m²), 32% deles com intolerância de jejum ou de 2 h. Foi utilizada liraglutida nas doses de 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg. Todas as doses levaram à perda de peso significante e houve diminuição na prevalência de pré-diabetes nas doses maiores (1,8 a 3,0 mg/dia). O SCALE (*Effect of Liraglutide on Body Weight in Non-diabetic Obese Subjects or Overweight Subjects With Comorbidities: SCALE™ – Obesity and Pre-diabetes*) é um estudo de intervenção, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliará o efeito de liraglutida 3 mg na prevenção de diabetes. Estão sendo avaliados 3.731 pacientes que serão acompanhados por 56 ou 160 semanas.

■ *Insulina*

O estudo ORIGIN (*Basal Insulin and Cardiovascular and other Outcomes Dysglycemia*) avaliou o risco cardiovascular de 12.537 pacientes que usaram insulina glargina ou tratamento padrão durante 6,2 anos. Destes, 1.456 não tinham diagnóstico de diabetes no momento da randomização (737 usaram insulina glargina e 719 não usaram). A glargina foi aplicada à noite em uma dose média de 0,4 U/kg e visava manter a glicemia de jejum menor ou igual a 95 mg/dL. Participantes que não tinham diabetes nem estavam usando medicamento antidiabético na última visita fizeram um primeiro TOTG. Este teste era repetido 10 a 12 semanas depois se o primeiro nã

confirmasse diabetes. Considerando o primeiro teste, quem usou glargina teve 28% menos chance de desenvolver diabetes (OR 0,72; IC 95% 0,58 a 0,91; p = 0,006). No segundo teste oral (mediana de 100 dias após a insulina ser suspensa), outros casos de diabetes foram detectados, mas ainda com menos casos no grupo que usou a glargina (OR 0,80; IC 95% 0,64 a 1,00; p = 0,05). Considerando ambos os testes, a glargina reduziu o desenvolvimento de diabetes em 31% (35% vs. 43%; OR 0,69; IC 95% 0,56 a 0,86; p = 0,001). Entretanto, houve aumento nos casos de hipoglicemia e no peso no grupo que usou glargina.

► Agentes hipolipemiantes

■ Estatinas

As estatinas são inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A-redutase (HMG-CoA). Não existe qualquer estudo com estatina com o objetivo específico de avaliar a prevenção de DM2. Todos os dados disponíveis na literatura são oriundos de subanálises de grandes estudos realizados com outras finalidades, o que dificulta conclusões definitivas sobre essas medicações. O estudo WOSCOPS foi um *trial* de prevenção primária para eventos cardiovasculares e não foi desenhado para avaliar a prevenção de diabetes, entretanto, demonstrou que o uso de pravastatina resultou em redução de 30% na incidência de DM2 (Tabela 70.1). Esse estudo envolveu 5.974 homens sem diabetes ou GJA. Uma possível limitação é que a prevalência de TDG não foi conhecida. Possíveis explicações incluem o efeito redutor de triglicerídos da pravastatina, que poderia reduzir o risco de desenvolver resistência à insulina (embora, no estudo WOSCOPS, a redução de triglicerídos tenha sido de somente 12%), seu efeito anti-inflamatório, que reduz a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a proteína C reativa (PCR), e o efeito benéfico sobre a função endotelial, melhorando a perfusão tecidual, e, portanto, o transporte de glicose e insulina.

Estudos com simvastatina (HPS) e atorvastatina (ASCOT-LLA) não demonstraram diferença significativa na incidência de DM2.

Desenvolvimento de DM2 é uma complicação frequente após transplante de órgãos. Um estudo retrospectivo canadense de 314 pacientes não diabéticos transplantados (rim) demonstrou que o uso de estatinas associou-se a um decréscimo de 76% na

incidência de DM2 ($p = 0,0004$). As estatinas usadas foram atorvastatina (85%), pravastatina (7%), simvastatina (4%) e fluvastatina (4%).

■ *Fibratos*

Os fibratos são ligantes do receptor PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor-alpha*) e, assim como para as estatinas, não têm estudo desenhado com a finalidade de prevenção de DM2. Entretanto, no estudo *BIP*, durante 6,2 anos, 303 pacientes não diabéticos com doença arterial coronariana e glicemia entre 110 e 125 mg/dL foram estudados. Os pacientes receberam bezafibrato *retard* 400 mg ou placebo 1 vez/dia. Desenvolveram DM2 80/147 pacientes do grupo placebo (54%) e 66/156 pacientes do grupo bezafibrato (42%), correspondendo a uma redução na incidência de DM2 de 22% ($p = 0,04$). Além disso, o tempo médio de desenvolvimento de DM2 foi significativamente retardado nos pacientes que tomaram bezafibrato (4,6 anos) em relação aos do grupo placebo (3,8 anos, $p = 0,004$).

► *Agentes anti-hipertensivos*

Muitos estudos avaliaram a relação entre pressão arterial (PA), anti-hipertensivos e incidência de DM2. O estudo ARIC é um acompanhamento de 12.550 adultos entre 45 e 64 anos de idade, dos quais 3.804 tinham HAS. Durante um seguimento de 6 anos ocorreram 1.146 novos casos de DM2, e houve um risco relativo de 2,4 de desenvolver DM2 entre os indivíduos com HAS. Embora não seja possível estabelecer uma relação causa-efeito entre HAS e DM2, já que o aumento da prevalência de DM2 entre indivíduos com HAS pode ser devido a anormalidades metabólicas subjacentes (por exemplo, obesidade visceral ou RI), o trabalho deu subsídios para avaliações de tentativas de demonstrar que o controle da HAS pode prevenir DM2. A incidência de DM2 entre hipertensos pode depender também da escolha do agente anti-hipertensivo. No entanto, nenhum estudo até o momento avaliou o efeito das várias medicações anti-hipertensivas sobre o desenvolvimento de DM2.

► *Diuréticos*

Em um estudo recente, o tratamento com diuréticos foi um fator de predição

independente de novos casos de DM2 ($p = 0,004$), o que é corroborado por diversos estudos. Os diuréticos tiazídicos podem piorar o controle glicêmico por diminuírem a secreção de insulina de modo dose-dependente e pela indução possível de hipopotassemia, que é fator precipitante de DM2.

► Betabloqueadores

O uso de betabloqueadores parece aumentar o risco de DM2. No estudo ARIC, o risco de DM2 aumentou 28% em indivíduos hipertensos que os utilizavam, quando comparados com hipertensos não tratados. Além disso, no estudo sueco HAPPHY, na qual uma coorte de 1.462 mulheres foi seguida por 12 anos, o risco relativo de DM2 foi de 3,4 para diuréticos, 5,7 para betabloqueadores e 11,4 para a combinação de diuréticos e betabloqueadores, comparativamente a mulheres que não tomavam anti-hipertensivos. Uma possível explicação para tais resultados pode ser a associação entre o uso de betabloqueadores e o ganho de peso, a redução de fluxo sanguíneo periférico e a atenuação da liberação de insulina das células β mediada pelo receptor β_2 -adrenérgico. Os betabloqueadores seletivos para o receptor β_1 parecem ter efeito mínimo sobre o controle glicêmico. Em suma, devemos pesar criteriosamente o risco e o benefício frente a um paciente antes de prescrever um betabloqueador.

► Bloqueadores de canal de cálcio

No estudo INSIGHT, que comparou a eficácia da associação de 25 mg de hidroclorotiazida e de 2,5 mg de amilorida com 30 mg de nifedipino de liberação lenta na prevenção de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC), foram recrutados 2.996 homens e 3.454 mulheres. Em 5.019 indivíduos sem DM2, a incidência de DM2 foi de 4,3% no grupo de nifedipino e de 5,6% no grupo da associação ($p = 0,023$), com redução de 23% da progressão para DM2.

No estudo ALHAT, a incidência de DM2 foi menor no grupo amlodipino (9,8%) do que no grupo clortalidona (11,6%; $p = 0,04$). No entanto, não é possível afastar a possibilidade de essas diferenças refletirem um efeito adverso dos diuréticos no controle metabólico, e não um efeito benéfico da terapia com bloqueadores de canal de cálcio. Os estudos com bloqueadores de canal de cálcio na prevenção de DM2 estão

arrolados na Tabela 70.2.

Tabela 70.2 Prevenção farmacológica de DM2 com agentes anti-hipertensivos.

Agente	Estudo	Seguimento	N	Grupo estudado	Incidência d DM2
Nifedipino	INSIGHT	cerca de 4 anos	5.019	Indivíduos sem DM2	-23% (vs. diurético)
Amlodipino	ALHAT	4 anos	14.816	Hipertensos sem DM2 com > 1 fator de risco cardiovascular	-15,5% (vs. diurético)
Captopril	CAPP	6,1 anos	10.413	Indivíduos com 25 a 66 anos	-14% (vs. diurético ou betabloqueador)
Ramipril	HOPE	4,5 anos	5.720	Hipertensos sem DM2, muitos com diurético e betabloqueador	-34%
Lisinopril	ALHAT	4 anos	14.816	Hipertensos sem DM2 com > 1 fator de risco cardiovascular	-30% (vs. diurético)
Verapamil/tandolapril	INVEST	2,7 anos	16.176	Hipertensos sem DM2	-14,6% (vs. atenolol + HC)
Perindopril/amlodipino	ASCOT-BPLA	5,4 anos	19.257	Hipertensos com 3 fatores de risco	-32% (vs. atenolol + diurético)
Losartana	LIFE	> 4 anos	7.998	Hipertensos sem DM2, 55 a 80 anos, com HAS e HVE	-25% (vs. atenolol)
Valsartana	VALUE	4,2 anos	15.245	Hipertensos sem DM2	-23% (vs. amlodipino)

Valsartana	NAVIGATOR	5 anos	9.306	Intolerantes à glicose	14% (vs. placebo)
Candesartana	CHARM	3,1 anos	5.439	Pacientes com ICC sem DM2	-22%
Candesartana/felodipino	ALPINE	1 ano	392	Hipertensos sem DM2	-77% (vs. HC + atenolol)

HCT: hidroclorotiazida; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo.

► Inibidores do sistema renina-angiotensina

A inibição do sistema renina-angiotensina parece ser uma maneira eficaz de prevenção de DM2. No estudo CAPP, *um trial* randomizado de intervenção, que comparou tratamento com captopril com o tratamento convencional com diuréticos ou betabloqueadores em 10.413 indivíduos com idade entre 25 e 66 anos, o risco relativo de DM2 reduziu 14% após 6,1 anos com o captopril. Novamente, esta diferença pode refletir um efeito adverso dos diuréticos ou betabloqueadores no controle metabólico, como também um efeito benéfico da terapia com captopril.

No estudo HOPE, que envolveu a randomização de 5.720 pacientes para 10 mg/dia de ramipril ou placebo por cerca de 4,5 anos, houve uma redução significativa de 34% ($p < 0,001$) na incidência de DM2 (5,4% no grupo placebo vs. 3,6% no grupo ramipril), a despeito de a população estudada apresentar uma proporção elevada de indivíduos em uso de betabloqueadores (40%) e diuréticos (15%). Uma limitação do estudo ocorreu em razão de novos casos de DM2 serem relatados pelos pacientes, sem confirmação laboratorial oficial no protocolo do estudo. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) podem melhorar o controle glicêmico por prevenir a hipopotassemia, promoverem a diferenciação adipocitária e melhorarem a RI em razão de promoverem um aumento do fluxo de sangue para o músculo esquelético e outros tecidos. Outro mecanismo potencial pode ser a inibição da atividade adrenérgica (a qual promove a redução da secreção de insulina e da captação de glicose, via receptores a2-adrenérgicos).

No estudo ALHAT, a incidência de DM2 foi 30% menor no grupo lisinopril do que no grupo clortalidona ($p < 0,001$). No entanto, essas diferenças, mais uma vez, podem refletir um efeito adverso dos diuréticos no controle metabólico, e não um efeito

benéfico da terapia com lisinopril.

O estudo INVEST comparou um tipo de liberação lenta de verapamil junto com tandolapril em um regime de atenolol mais hidroclorotiazida em 22.576 pacientes, dos quais 16.176 não apresentavam DM2. Após um seguimento médio de 2,7 anos, a associação verapamil/tandolapril resultou em uma redução de novos casos de DM2 (que ocorreram em 7% dos pacientes) em relação à associação atenolol/hidroclorotiazida (8,2%).

A incidência de DM2 também foi reduzida no estudo aberto ASCOT-BPLA em 32% dos pacientes que receberam a associação de amlodipino e perindopril, em relação aos que tomaram atenolol e bendroflumetiazida ($p < 0,0001$). Nesse *trial*, foram randomizados 19.257 pacientes, seguidos durante 5,4 anos.

O estudo DREAM é um dos poucos estudos com substâncias anti-hipertensivas desenhado exclusivamente para avaliar a prevenção de diabetes. Nele, o ramipril não reduziu a incidência de DM2 (nem a mortalidade), mas os pacientes que receberam esta substância tiveram maior probabilidade de alcançar normoglicemia que os do grupo placebo, e apresentaram nível menor de glicose 2 h após a sobrecarga de glicose oral (GTTO).

Os estudos com inibidores da ECA em prevenção de DM2 estão listados na Tabela 70.2.

► Bloqueadores do receptor da angiotensina II

O estudo LIFE, que foi desenhado no sentido de avaliar se o bloqueio seletivo do receptor da angiotensina II melhora a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), além de diminuir a pressão arterial, consequentemente reduzindo a morbimortalidade, demonstrou o efeito benéfico da losartana na prevenção de DM2, reduzindo a incidência em 25% ($p = 0,001$). Um total de 7.998 participantes sem DM2 com idade entre 55 e 80 anos, com HAS e HVE, foi randomizado para receber losartana ou atenolol e seguido por pelo menos 4 anos. Entretanto, essas diferenças podem refletir um efeito adverso do atenolol no controle metabólico, e não um efeito benéfico da terapia com losartana.

No estudo VALUE, 15.245 hipertensos de alto risco foram randomizados para

valsartana ou amlodipino e seguidos por cerca de 4,2 anos. A valsartana reduziu o DM2 incidente em 23%, quando comparada com o amlodipino ($p < 0,0001$). É importante ressaltar que essa redução se deu contra um medicamento teoricamente com ação neutra ou benéfica, do ponto de vista metabólico, e não contra um diurético ou betabloqueador, como em outros estudos. O tratamento com candesartana levou a reduções significativas da incidência de DM2 nos estudos CHARM e ALPINE.

As análises dos estudos de anti-hipertensivos para a prevenção de diabetes são limitadas, pois, na maioria das vezes, são subanálises de grandes estudos não desenhados especificamente para esta finalidade. Uma vez que muitos pacientes com pré-diabetes também são hipertensos, conhecer as evidências que existem sobre as substâncias anti-hipertensivas e a prevenção do diabetes pode ajudar a escolher o melhor anti-hipertensivo para estes pacientes. Entretanto, diferentemente do uso específico de metformina, glitazonas, acarbose e orlistate, tais anti-hipertensivos não devem ser utilizados em pré-diabéticos não hipertensos com a finalidade exclusiva de prevenção da evolução para DM2.

O estudo NAVIGATOR testou a eficácia da valsartana na prevenção de DM2 e mostrou que, em comparação ao placebo, após 5 anos, houve uma redução de 14% na evolução de pacientes intolerantes à glicose que poderiam se tornar diabéticos. A incidência cumulativa de diabetes foi 33,1% no grupo valsartana e de 36,8% no grupo placebo (HR 0,86; IC 95% 0,80 a 0,92, $p < 0,001$). Não houve redução significativa na incidência de eventos cardiovasculares.

O estudo ONTARGET/TRANSCEND está testando como desfecho secundário eficácia de telmisartana e de ramipril isoladamente, e da associação de telmisartana e ramipril na redução da progressão para DM2.

Terapia de reposição hormonal

O estudo HERS, de reposição de estrogênio e progesterona, incluiu 2.029 mulheres no climatério, sem DM2, com doença arterial coronariana, que foram randomizadas para TRH (0,625 mg de estrogênios conjugados com 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona) ou placebo por uma média de 4,1 anos, das quais 218 tinham TDG. A incidência de DM2 foi de 6,2% no grupo TRH e de 9,5% no grupo placebo (RR = 0,65; $p = 0,006$), com um NNT de 30. De fato, é documentado que a TRH pod-

proporcionar a melhora do controle glicêmico em pacientes diabéticas, mas a questão de se a TRH é uma abordagem viável para a prevenção de DM2 permanece em aberto uma vez que tal benefício deve ser pesado contra o potencial risco de eventos tromboembólicos e o desenvolvimento de neoplasias estrogênio-dependentes.

Considerações finais

A prevalência crescente de DM2 requer atenção imediata, uma vez que a doença é considerada um equivalente de doença arterial coronariana (DAC). É óbvio que as modificações de estilo de vida são mandatórias para a prevenção de DM2 em indivíduos de alto risco. No entanto, pode ser necessário tratamento com medicações, uma vez que as intervenções no estilo de vida nem sempre são mantidas a longo prazo. Intervenções com múltiplas medicações podem mostrar-se mais efetivas que a monoterapia. As estratégias preventivas devem focar grupos de risco, como pré-diabetes, SM, asiáticos e indivíduos com história familiar de DM2. Estudos con progressão para DM2 como desfecho primário devem documentar se as medicações realmente “previnem”, “retardam o desenvolvimento” ou “estão tratando” o estado diabético.

Bibliografia recomendada

- Astrup A¹, Rössner S, Van Gaal *Let al.* Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2009 Nov 7;374(9701):1606-16.
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK *et al.* Preservation of pancreatic betacell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. Diabetes. 2002; 51(9):2796-803.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis *Ret al.* Acarbose for prevention of type 2 diabetes melito: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet. 2002; 359(9323):2072-7.
- DeFronzo RA, Banerji MA, Bray GA *et al.* Actos Now for the Prevention of Diabetes (ACT NOW) Study. BMC Endocrine Disorders. 2009; 9:17.
- Durbin RJ. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. Diabetes Obes Metab. 2004; 6(4):280-5.
- Gerstein H, Yusuf S, Bosch J *et al.* Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes

in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet. 2006; 368(9541):1096-105.

Gerstein H, Yusuf S, Holman Ret al. Effects of Ramipril on the Incidence of the Diabetes: the DREAM trial. N Engl J Med. 2006; 355(15):1551-62.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformina. N Engl J Med. 2002; 346(6):393-403.

The NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med. 2010, 362:1463-1476.

The NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartana on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med. 2010, N Engl J Med 2010; 362:1477-1490.

The ORIGIN Trial investigators. Basal Insulina and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28.

Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MNet al. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistate as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004; 27(1):155-61.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JGet al. Prevention of type 2 diabetes melito by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344(18):1343-50.

Tratamento Farmacológico da Obesidade no Paciente com Diabetes

Nelson Rassi e Tatiana de Oliveira Rassi

Introdução

Nas últimas décadas, tem-se registrado um aumento crescente da obesidade em praticamente todas as populações do nosso planeta, com maior intensidade nos países em desenvolvimento. O diabetes tipo 2 (DM2), por ser a principal complicação do excesso de peso, acompanha essa onda epidêmica e torna-se atualmente um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares (DCV) e suas complicações. Os últimos estudos epidemiológicos indicam que o número de adultos com DM2 em nosso país está próximo de 10% e com tendência a crescer nas próximas décadas, enquanto na maioria das nações industrializadas como EUA, Canadá e países da Europa Ocidental, a prevalência fica em torno de 6% com menor tendência de aumento. Há inúmeras hipóteses que tentam explicar tais diferenças epidemiológicas, visto que várias destas populações são de etnias semelhantes, entre elas as relacionadas com as condições socioeconômicas tais como: inexistência de programas de educação alimentar, acesso mais fácil a alimentos ricos em gorduras saturadas e açúcar, redução das atividades físicas programadas e não programadas, troca dos padrões alimentares tradicionais e saudáveis para os de *fast-food*. Outro fator seria a má nutrição da mulher durante a gravidez, o que leva a alterações epigenéticas fetais e a maior acúmulo de gordura visceral na vida adulta.

O DM2, frequentemente, associa-se a outras comorbidades como hipertensão arterial (HA) e dislipidemia, causadoras de lesões endoteliais das médias e pequenas

artérias que progridem para aterosclerose e eventos cardiovasculares. Sua etiopatogenia é complexa e envolve fatores circulantes pró-inflamatórios e pró-oxidantes produzidos pelos adipócitos: as adipocinas.

A redução do peso em indivíduos obesos ou com sobrepeso deve ser o primeiro passo na prevenção do DM2 e, para tal fim, considera-se a promoção de mudanças de estilos de vida, orientação alimentar, estímulo às atividades físicas programadas e não programadas, e, se necessário, o uso judicioso de medicamentos antobbiesidade. Nos pacientes com diabetes dá-se preferência aos antidiabéticos que tenham efeitos negativos no acúmulo de gordura visceral.

Obesidade e diabetes

A obesidade, na sua apresentação visceral, é uma doença complexa de etiologia multifacetada com fisiopatologia própria. Um dos mecanismos envolvidos neste processo é seu impacto negativo sobre a sensibilidade insulínica (SI) observada na maioria dos indivíduos obesos e normalizada com a perda de peso e exercício físico. A etiopatogenia deste é possivelmente múltipla e envolve alterações em vários sistemas tais como: hormônios gastrintestinais, ácidos graxos livres (AGL), adipocinas, sistema neuroadrenérgico e tecido adiposo marrom.

► Hormônios gastrintestinais

Participam do controle neuroendócrino que regula o balanço calórico por meio de sinalizações que ocorrem nos centros da fome e da saciedade existentes no hipotálamo e tronco cerebral. A distensão do trato gastrintestinal, durante o processo de ingestão alimentar, é comunicada ao cérebro por meio dos hormônios intestinais principalmente PYY (polipeptídio YY, secretado no íleo e cólon), CCK (colecistocinina, no duodeno), GIP (*gastric inhibitory polypeptide* ou *glucose dependent insulinotropic peptide*, células K no duodeno e jejuno) e GLP-1 (*glucagon-like peptide*, células L no íleo). As duas últimas são primariamente secretadas em resposta à glicose e promovem liberação de insulina e inibição de glucagon pelas células pancreáticas. Ghrelina é produzida no estômago, sendo o único dos hormônios gastrintestinais que é orexígeno, porém sua produção é inibida pela distensão gástrica. Leibel, em estudos experimentais em ratos e

humanos, demonstrou, após perda de peso por restrição calórica, o aumento da fome e a redução da saciedade com elevação dos níveis circulantes de hormônios orexígenos, principalmente a ghrelina, e redução dos anorexígenos (PYY, CCK, leptina e insulina), que persistem por, no mínimo, 1 ano após a redução do peso, possibilitando a recuperação do peso perdido.

► Ácidos graxos livres

O aumento de AGL proveniente dos adipócitos por meio da lipólise induz ou agrava a RI no fígado e nos músculos esqueléticos por meio de efeitos diretos e indiretos (geração de metabólitos), alterando a sinalização insulínica, como também reduzindo a produção de insulina pelas células β (lipotoxicidade) com consequente prejuízo ao metabolismo dos carboidratos. Estudos recentes sugerem que o acúmulo local de subprodutos do metabolismo lipídico tais como a ceramida, diacilglicerol ou acetil-CoA, no interior do músculo esquelético e fígado, promove a ativação da cascata da serinoquinase, levando a defeitos na sinalização da insulina e no transporte de glicose. Estudos com ressonância nuclear magnética (RNM) e radioisótopos mostram alta correlação entre o conteúdo de triglicerídos intramiocelulares e a RI em pacientes com obesidade e DM2. Inflamação e estresse oxidativo são outros mecanismos pelos quais os AGL podem levar a um estado de resistência insulínica aumentada, possivelmente envolvendo a modulação da transcrição pelos AGL por meio da sua ligação com os receptores do PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*), prejudicando o metabolismo glicídico.

► Adipocinas

O tecido adiposo, por muitos anos considerado exclusivamente um órgão de depósito energético, regula de maneira eficiente os sistemas energético, imunológico e inflamatório por meio da produção e secreção de peptídios bioativos denominados adipocinas, cujos níveis circulantes estão diretamente correlacionados ao grau de obesidade do indivíduo. Existem várias adipocinas, tais como a leptina, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o inibidor do plasminogênio ativado (PAI-1), a interleucina 6 (IL-6), a resistina e a proteína estimulante da acilação (ASP), agentes que promovem o aumento da resistência insulínica e a agressão ao endotélio vascular,

enquanto a adiponectina é a única a ter propriedades protetoras. A leptina é atualmente a adipocina mais bem caracterizada, codificada pelo gene que atua no sistema nervoso central (SNC) inibindo a ingestão alimentar pelo seu efeito modelador na expressão de dois grupos de neuropeptídos com ações opostas: orexígenos: NPY (neuropeptídeo Y), AgRP (*Agouti related peptide*), MCH (*melanocortin concetrating hormone*), orexina e os anorexígenos (CRH, CART, POMC, MSH- α) que reduzem a expressão dos primeiros e estimulam a dos últimos. O TNF- α atua diretamente no adipócito promovendo sua apoptose, inibição da lipogênese, da lipoproteína lipase, do GLUT-4 (transportador de glicose) e da acetil-CoA sintetase. Elevados níveis de TNF- α em pacientes obesos estão associados ao aumento da secreção da leptina, IL-6, proteína C reativa (PCR) e PAI-1, bem como supressão de adiponectina. A IL-6 tem seus níveis séricos elevados em indivíduos obesos e reduzidos naqueles com maior SI; é capaz de reduzir a atividade da lipoproteína lipase tecidual, diminuindo a captação dos AGL pelos adipócitos e aumentando seus níveis na circulação. Estudos recentes sugerem que a resistina possa ser um regulador negativo da ação insulínica com estudos *in vivo* demonstrando que resistina recombinante reduz a captação de glicose estimulada por insulina em adipócitos 3T3-L1 e em miócitos L6, enquanto no fígado aumenta a produção de glicose. Outra adipocina descrita é a visfatinha produzida principalmente pelo tecido adiposo visceral (TAV) e que tem efeito benéfico no metabolismo glicídico, reduzindo a RI e facilitando o ingresso da glicose no interior da célula; entretanto, sua função na fisiologia na homeostase dos carboidratos possivelmente é irrelevante, visto que seus níveis circulantes são baixos. Das adipocinas protetoras, a mais importante parece ser a adiponectina abundante no soro de indivíduos não diabéticos com peso normal, sinaliza por meio de receptores, já identificados em miócitos e hepatócitos, os mecanismos de captação de glicose e oxidação de AGL e tem papel importante na fisiologia da SI e na regulação do metabolismo energético. A concentração plasmática da adiponectina está reduzida em pessoas obesas e/ou diabéticas, aumentando após a perda ponderal e a restrição calórica e sua expressão parece estar negativamente regulada, TNF- α .

► Sistema neuroadrenérgico

Outro mecanismo que relaciona o excesso de peso com alterações metabólicas envolve

anormalidades do sistema neuroadrenérgico incluindo aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) no repouso e reduzida resposta neural deste mesmo sistema durante atividade física. Estudos têm demonstrado que perda de peso, mesmo moderada, provoca redução significativa na produção excessiva de norepinefrina pelo corpo durante o repouso, aumento da atividade simpática durante a atividade física, melhora na modulação do sistema nervoso autônomo cardíaco e a normalização da resposta simpática do SNC e SNP, geralmente diminuídas no obeso.

► 11beta-hidroxiesteroida desidrogenase tipo 1

A síndrome metabólica (SM) consiste em uma constelação de anormalidades metabólicas coassociadas como obesidade visceral, disglicemias, dislipidemias e HA. Durante muitos anos, pesquisadores têm observado semelhanças entre SM e a síndrome de Cushing, entretanto, na primeira os níveis de cortisol tendem a ser normais. Há evidências que sugerem a participação de ação excessiva dos corticoides na gênese da SM. Estudos em modelos de roedores obesos demonstram que, quando os glicocorticoides (GC) são retirados, tanto a obesidade quanto as alterações metabólicas desaparecem. O aparente paradoxo de defeitos metabólicos semelhantes, apesar de diferentes perfis dos corticoides plasmáticos, permaneceu intrigante até a descoberta de que a reativação dos GC intracelulares estava elevada em obesos roedores e humanos. A enzima mediadora da conversão da cortisona em cortisol, localizada dentro das células, é a 11 β -hidroxiesteroida deidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1). Foram criados ratos transgênicos com elevada expressão de 11 β -HSD1 no tecido adiposo ou fígado para determinar se níveis teciduais elevados deste hormônio contribuem na gênese da obesidade e SM. Animais com excesso de atividade enzimática no tecido adiposo apresentaram níveis elevados de corticosterona (equivalente ao cortisol em humanos) no tecido adiposo e sistema portal, mas não na circulação sistêmica, obesidade visceral, RI, hiperglicemia, HA e dislipidemia. Animais transgênicos com hiperexpressão da 11 β -HSD1 no fígado apresentaram SM bem atenuada com discreto aumento da RI, dislipidemia e esteatose hepática, mas sem obesidade e alterações glicêmicas. Posteriormente, foram criados modelos transgênicos terapêuticos inibição 11 β -HSD1, gene *knock-out* 11 β -HSD1 (11 β -HSD1 $^{-/-}$) mostrando após hiperalimentação de gordura perfil lipídico cardioprotetor, pouco ganho de peso e

reduzido acúmulo de gordura visceral.

Uma nova linha de investigação em humanos tem surgido com dados recentes evidenciando o aumento da ativação da enzima 11 β -HSD1 no tecido adiposo visceral (TAV) de indivíduos obesos, como demonstrado pelos franceses Desbriere *et al.* que estudaram sua atividade em culturas de adipócitos viscerais e de tecido adiposo subcutâneo (TASC) em pessoas obesas e de peso normal, de modo a apresentar que tanto os adipócitos viscerais quanto os subcutâneos dos obesos apresentavam maior atividade da 11 β -HSD1. Em estudo semelhante, mas com obesos diabéticos *versus* não diabéticos, Uçkaya *et al.* compararam a atividade da 11 β -HSD1 em cultura de TAV e TASC obtidos durante cirurgia bariátrica, encontrando valores do mRNA 11 β -HSD1 significativamente mais elevados em pacientes com DM2, quando comparados com controle tanto em adipócitos viscerais quanto nos do tecido subcutâneo. O uso de medicamentos capazes de inibir seletivamente a enzima 11 β -HSD abre novas perspectivas ao tratamento dos componentes da SM. Recentemente, a estas novas substâncias tem sido estendida a capacidade do aumento de gasto energético com efeitos benéficos no fígado, tecido adiposo, músculo, pâncreas e endotélio vascular.

► Tecido adiposo marrom

Considerado vital para animais hibernantes devido a sua capacidade termorregulatória, era até recentemente considerado presente em humanos apenas em recém-nascidos. Sua identificação em adultos por meio da tomografia de emissão de pósitron marcado com 18-fluorodesoxiglicose (PET-FDG) produziu estudos que demonstram sua importância no gasto calórico, metabolismo de ácidos graxos e de glicose. Indivíduos com maior quantidade de tecido marrom seriam metabolicamente mais eficazes e agentes terapêuticos que promovam a geração e ativação deste tipo de adipócito poderão ser uma nova área a ser explorada.

Mudanças comportamentais no tratamento do paciente obeso com diabetes

A importância da dieta e da atividade física no tratamento do DM de qualquer tipo tem sido enfatizada, há décadas, por praticamente todas as sociedades científicas da área.

Antes da introdução de diretrizes e recomendações oficiais, centenas de publicações já demonstravam as vantagens das mudanças comportamentais no controle metabólico do paciente com diabetes seja tipo 1 ou 2. A importância da mudança de estilo de vida que envolve novos hábitos alimentares e programas de atividade física mostrou-se eficaz em pacientes com pré-diabetes como demonstrado em 3 grandes estudos prospectivos publicados nos últimos anos.

O estudo *Diabetes Prevention Program* (DPP) mostrou que 29% dos indivíduos intolerantes à glicose sem intervenção medicamentosa (metformina) ou comportamental desenvolveram diabetes em 3 anos. Já nos estudos Finish Diabetes Prevention Study (DPS) e DaQing 43 e 48% dos pacientes, respectivamente, sem intervenção comportamental, desenvolveram diabetes ao final de 6 anos. Os estudos DPP e DPS demonstraram que modificações no estilo de vida podem desacelerar, ou mesmo prevenir a progressão de intolerância à glicose (IGT) para DM2 em 58% dos pacientes com intolerância à glicose, enquanto o DaQing mostrou prevenção do diabetes em 31% dos indivíduos tratados somente com dieta, 46% dos tratados com exercício físico e 42% daqueles tratados com a combinação de exercício físico e dieta. Outra informação importante no estudo DPP foi a de que o programa de mudanças no estilo de vida objetivava uma redução de apenas 7% do peso inicial por meio de dieta balanceada hipocalórica e hipolipídica associada à atividade física de moderada intensidade, tal como caminhadas de 150 min semanais. Posteriormente, foi publicado o estudo de 10 anos após o DPP que abordava a incidência de diabetes e a perda de peso durante este período, quando 2.766 dos 3.150 (88%) pacientes que participaram do DPP foram acompanhados por adicionais 5,7 anos, sendo 910 do grupo estilo de vida, 924 do grupo metformina e 932 do grupo placebo. Em razão dos benefícios alcançados com mudanças de estilo de vida, a todos os 3 grupos foi oferecido este tipo de tratamento. Assim, no grupo metformina este medicamento foi continuado (850 mg 2 vezes/dia) e foi oferecido no grupo originalmente estilo de vida suportes adicionais. O objetivo primário foi o desenvolvimento de diabetes definido pelos critérios da American Diabetes Association (ADA).

Durante os 10 anos de acompanhamento desde a randomização ao DPP, o grupo originalmente estilo de vida perdeu e posteriormente recuperou peso parcialmente, enquanto no grupo metformina houve leve perda de peso que se manteve. A incidência de diabetes durante o DPP foi de 4,8 casos por 100 pessoas/ano (intervalo de confiança

95% [95% IC] 4,1 a 5,70) no grupo estilo de vida; 7,8 (95% IC 6,8 a 8,8) no grupo metformina e 11,0 (95% IC 9,8 a 12,30 no grupo placebo; enquanto no novo estudo de 10 anos pós DPP, a taxa foi semelhante entre os grupos: 5,9 por 100 pessoas/ano (95% IC 5,1 a 6,8) estilo de vida; 4,9 (95% IC 4,2 a 5,7) para metformina e 5,6 (95% IC 4,1 a 6,5) para placebo. A incidência de diabetes nos 10 anos desde a randomização ao DPP foi reduzida em 34% (95% IC 24 a 42) no grupo estilo de vida e 18% (95% IC 7 a 28) no grupo metformina quando comparada com placebo. Este importante estudo conclui que durante o acompanhamento a incidência de diabetes nos anteriores grupos placebo e metformina caem para números semelhantes ao prévio grupo estilo de vida, entretanto, a incidência cumulativa de diabetes permanece mais baixa no grupo estilo de vida, ou seja, a prevenção de diabetes com mudanças de estilo de vida ou metformina pode persistir por, no mínimo, 10 anos.

Pode haver benefícios adicionais do controle glicêmico por meio das mudanças de estilo de vida quando comparadas com outros métodos de tratamento, pelo menos com a insulina, como demonstrado pelo estudo norueguês da Universidade de Aker, onde foram mensuradas diferentes adipocinas em um grupo de 28 pacientes com controles glicêmicos adequados e semelhantes obtidos por 3 diferentes métodos de tratamento (estilo de vida × insulina × estilo de vida e insulina). O estudo concluiu que no grupo dieta e exercício houve redução do peso (3,0 kg) e dos níveis séricos de adipocinas PAI-1, TNF- α e PCR, enquanto os da leptina e adiponectina permaneceram inalterados. No grupo insulina houve aumento significativo do peso (3,5 kg) e dos níveis séricos de PAI-1, TNF- α e leptina, no grupo insulina com mudanças de estilo de vida o aumento de peso foi de 4,9 kg com redução do PAI-1 e aumento da leptina.

Como já mencionado, inúmeros estudos demonstram os benefícios da perda de peso nos pacientes com sobrepeso e obesos com diabetes tipo 2, incluindo a melhora no controle glicêmico, de outros fatores de risco como hipertensão arterial e dislipidemias, qualidade de vida e de outras enfermidades relacionadas com o excesso de peso. Entretanto, são escassos os dados científicos sobre o impacto da redução de peso na morbi-mortalidade cardiovascular em pacientes com DM2. Williamson *et al.*, revendo 6 estudos epidemiológicos de perda de peso e mortalidade em indivíduos com diabetes, relataram que um estudo não encontrou relação entre perda de peso, outro estudo (publicado como resumo) relatou que a perda de peso era associada à redução

de mortalidade e dois outros estudo mostraram resultados ambíguos: em alguns grupos a perda de peso era associada a aumento de mortalidade e em outros subgrupos era associada à redução da mortalidade. A interpretação mais adequada para estes resultados díspares foi que nenhum dos estudos foi desenhado para testar a hipótese de que a perda de peso intencional aumentaria a sobrevida em pessoas com diabetes. Deve-se também mencionar que evidências epidemiológicas sugerem que pacientes com diabetes são mais prováveis do que os não diabéticos em desenvolver perda de peso intencional e não intencional, tornando mais difícil a interpretação dos resultados. Harrington *et al.* conduziram metanálise e revisão sistemática de 26 estudos que avaliavam o efeito da perda de peso e mudanças de estilo de vida em obesos saudáveis e não saudáveis na morbimortalidade destas populações. A perda de peso teve efeito neutro em obesos saudáveis mas, foi associada a redução da mortalidade em obesos não saudáveis, incluindo aqueles com DM2. O estudo SOS (*The Swedish Obese Subject*) mostrou diminuição de eventos cardiovasculares durante acompanhamento de 13,3 anos em indivíduos com diabetes submetidos à cirurgia bariátrica, entretanto o estudo não foi randomizado e os resultados obtidos por meio da cirurgia não podem ser extrapolados para outros métodos de perda de peso. O Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes*), estudo realizado em 16 centros, com 5.145 pacientes com sobrepeso ou obesos para portadores de DM2, foi desenhado para avaliar o efeito da redução de peso por meio de significativas mudanças no estilo de vida envolvendo a restrição calórica e o aumento da atividade física (grupo intervenção), quando comparados a pacientes que receberam tratamento antidiabético convencional (grupo-controle). O evento primário consistiu no composto de óbito por causa cardiovascular, infarto miocárdico não fatal, acidente vascular encefálico não fatal ou hospitalização por angina durante um período máximo de 13,5 anos. O estudo, interrompido no 9º ano, evidenciou maior perda de peso no grupo intervenção quando comparado com o controle (8,6% vs. 0,7% no primeiro ano, 6,0% vs. 3,5% ao final do estudo). O grupo intervenção também demonstrou maior redução nos valores de hemoglobina glicada, assim como em outros fatores de risco cardiovascular, exceção para os níveis de lipoproteínas de baixa densidade. Evento cardiovascular primário ocorreu em 403 pacientes no grupo intervenção e em 418 no grupo-controle (1,83 e 1,92 evento por 100 paciente/ano, respectivamente), grupo intervenção Hazard Ratio HR 0,95 95% IC 0,81 a 1,09 (p=0,51). O estudo conclui que intervenções no estilo de vida com ênfase na

redução do peso por meio da orientação alimentar e aumento da atividade física, apesar da melhora nos parâmetros metabólicos, não reduziram a taxa de eventos cardiovasculares em pacientes com sobre peso ou obeso com DM2.

Medicamentos antidiabéticos no tratamento do diabetes tipo 2

► Antidiabético que promove redução do peso

■ *Metformina*

○ Mecanismo de ação

Metformina reduz a glicemia em pacientes com DM2 sem causar hipoglicemias clinicamente significativas. Sua eficácia requer presença de insulina e promove vários efeitos terapêuticos, alguns mediados pelo aumento da ação da insulina, enquanto outros não são diretamente dependentes dela. Metformina atua no fígado suprimindo a gliconeogênese por meio da inibição de enzimas como a fosfoenolpiruvato-carboxiquinase que determina a velocidade da gliconeogênese, observando duas formas: uma citosólica, cuja atividade é afetada por hormônios que regulam a velocidade deste processo metabólico (como insulina e glucagon) e uma mitocondrial. Outras ações da metformina incluem redução da glicogenólise, da atividade da glicose-6-fosfatase e aumento da captação de glicose, insulinomediada, pelo músculo esquelético, fato atribuído, pelo menos parcialmente, por meio da mobilização dos transportadores de glicose citosólicos para membrana celular. No tecido adiposo, a metformina diminui a lipólise e favorece a reesterificação dos AGL com aumento da sua oxidação no músculo pelo estímulo na atividade da monofostato de adenosina (AMP) quinase. Estes efeitos reduzem o suprimento energético para gliconeogênese que serve para promover o equilíbrio do ciclo glicose-ácido graxo (ciclo de Randle). Aumento do metabolismo glicídico, particularmente no leito esplâncnico, pode também contribuir para propriedade redutora de glicose da metformina. Outro fator é a melhora da SI pelo aumento da atividade da enzima tirosinoquinase no mecanismo das vias de sinalização insulínica. Portanto, metformina melhora a sensibilidade hepática e periférica para insulina por mecanismos diretos e indiretos, como também exerce efeitos independentes da insulina, mas não pode ser substituto deste hormônio. Tais

efeitos coletivamente reduzem a RI e a glicotoxicidade no DM2.

○ Efeitos no controle glicêmico e peso corporal

O agente antidiabético oral metformina foi avaliado em centenas de estudos clínicos em diferentes populações, durante aproximadamente 5 décadas de uso clínico. Aproximadamente metade dos estudos em pacientes com DM2, virgens de tratamento, demonstrou significativa redução de peso com metformina comparada com basal ou outras substâncias. Também foi demonstrada redução do peso em obesos não diabéticos, entretanto, estudos de longa duração nesta população são escassos. É interessante observar que metformina não parece mitigar os efeitos adversos da insulina sobre o peso. A redução ponderal desta substância constitui uma vantagem terapêutica sobre vários outros antidiabéticos que, frequentemente, promovem importante aumento do peso. O UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) demonstrou o efeito benéfico da metformina no controle glicêmico associado a mínimo aumento de peso (0,5 kg a 1,0 kg), ao contrário dos outros dois agentes antidiabéticos usados, sulfonilureia e insulina, que promoveram importante aumento ponderal (2,7 kg). O referido efeito pareceu ocorrer devido a menor ingestão calórica. Herman *et al.* demonstraram, em estudo de 6 meses de duração, perda de 0,75 kg a 1,76 kg e diminuição de 1,6% nos valores da hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes virgens de tratamentos com metformina. Quando adicionada aos pacientes tratados apenas com dieta, em estudos de registro da metformina, um estudo de 29 semanas de monoterapia demonstrou redução de 3,8 kg no peso e queda de 1,6% na HbA1c, e, quando adicionada a pacientes tratados com gliburida, uma redução adicional de 1,7% na HbA1c e ganho de peso de apenas 0,4 kg.

No estudo Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) foi analisado o efeito de diferentes antidiabéticos, incluindo a metformina, nos valores da PCR e a relação destes com o peso corporal em 904 indivíduos no período de 4 anos. PCR basal correlacionou-se significativamente a HOMA β , HbA1c, IMC, cintura abdominal e relação cintura-quadril (RCQ), a maior redução ocorreu com o grupo rosiglitazona - 30,5% em relação à metformina. A redução de peso ocorreu apenas no grupo metformina (-2,8 kg) que se correlacionou positivamente a mudanças da PCR ($r = 0,20$).

Pesquisadores da Universidade de Dalian, na China, estudaram 140 pacientes com DM2 distribuídos em 2 grupos, o primeiro com 75 pacientes tratados com metformina e o segundo com 65 que não receberam metformina, mas todos com esquema terapêutico intensificado para o controle do diabetes, HA e dislipidemia por 100 semanas. O objetivo primário do estudo foi investigar a ação preventiva da metformina para aterosclerose em pacientes com DM2, os objetivos secundários foram o efeito no IMC e HOMA β (índice de RI). Os resultados no final da centésima semana de tratamento mostraram que pressão arterial diastólica, glicemia de jejum (GJ), glicemia 2 h pós-prandial, HbA1c, TG e colesterol total e redução semelhante em ambos os grupos ($p < 0,05$), enquanto IMC, HOMA β e espessamento da camada íntima-média das carótidas diminuíram no grupo metformina, havendo aumento do HDL-colesterol. O espessamento da camada média-íntima se correlacionou positivamente a IMC, TG, LDL-colesterol e HOMA β .

Nos últimos anos, tem-se observado aumento substancial da frequência de ambos os tipos de diabetes, tipo 1 e tipo 2, em crianças e adolescentes. Dados sobre a história natural da doença, complicações crônicas e progressão de outros fatores de risco, nestas fases da vida ainda são escassos. O estudo *Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth* (TODAY) foi planejado para verificar o impacto da implementação de um programa intensivo de mudanças de estilo de vida orientado para o paciente e seus familiares, com o objetivo de reduzir o peso e o impacto deste no controle glicêmico. Um total de 1.092 jovens foi selecionado e 704 famílias randomizadas em 15 centros clínicos, com suporte do National Institute of Health (NIH). O estudo testou 3 condutas (metformina, metformina com rosiglitazona e metformina com mudanças no estilo de vida) para tratamento de jovens entre 10 e 17 anos de idade, com diabetes de duração máxima de 2 anos. A principal meta do estudo era a redução do peso do jovem em 7 a 10% (ou o equivalente para crianças em fase de crescimento) e de mudanças nos hábitos alimentares e aumento da atividade física, por meio de frequentes contatos, denominado TODAY Lifestyle Program (TLP), estruturado por profissionais de educação física (*personal activity*) e nutricionista (*nutrition leaders*) e direcionado ao jovem e à sua família. Os resultados, ao final do estudo, demonstraram que a terapia combinada de metformina e rosiglitazona, quando comparada à monoterapia com metformina, foi significativamente superior, com taxas de falência terapêutica de 38,6% vs. 51,7%, enquanto a associação metformina a

mudanças de estilo de vida ocupou posição intermediária. Apesar do resultado positivo da rosiglitazona no estudo TODAY, este medicamento não deverá ser usado com frequência na população pediátrica devido às preocupações com os possíveis efeitos adversos desta classe de medicamento, deixando assim o endocrinologista pediátrico com poucas opções para o tratamento do seu jovem paciente com DM2.

■ *Análogos do glucagon-like peptide 1*

○ *Mecanismo de ação*

As principais incretinas, hormônios gastrintestinais secretados durante o processo digestivo com importantes efeitos metabólicos são o *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e o *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP), ambos produzidos por células endócrinas do intestino durante e após a ingestão dos alimentos. Estas duas incretinas estimulam a secreção de insulina e inibem a do glucagon pelas células β e α , respectivamente, presentes nas ilhotas de Langherans no pâncreas, enfatizando que o GLP-1, aparentemente, é o de maior importância fisiológica. Vários estudos demonstraram a diminuição deste hormônio no sangue de pacientes com DM2 nos testes de estímulo com glicose ou refeição mista, sugerindo que a redução ou ausência do GLP-1 possa ter um papel importante na complexa etiopatogenia do DM2 e ao mesmo tempo abrir um capítulo novo na sua terapêutica. Exenatida foi o primeiro análogo do GLP-1 liberado para tratamento do DM1. Tem 39 aminoácidos com 50% de homologia ao GLP-1 e vida média prolongada que possibilita o seu uso 2 vezes/dia, além do seu comprovado efeito na redução da glicemia. Estudos em roedores demonstram a capacidade de aumentar o número de células β no pâncreas análogo do GLP-1 liberado para o uso no tratamento do DM1. Este medicamento mimetiza o efeito da incretina, uma versão sintética da exendina-4, hormônio encontrado na saliva do monstro-de-gila, um lagarto nativo da região sudoeste dos EUA, que se alimenta somente quatro vezes por ano. Estudos recentes do medicamento mostraram que este funciona por meio do receptor para o GLP-1, mas é muito mais potente e tem ações semelhantes ao GLP-1 humano. Foi demonstrado também que ele é tão eficaz quanto a insulina glargina em pacientes que não conseguem atingir a glicemia-alvo com os antidiabéticos orais comuns. Embora sejam bastante preliminares os estudos com resultados cardiovasculares, o medicamento aparenta melhorar também vários fatores importantes

para o risco cardiovascular (RCV), provavelmente por efeitos múltiplos, inclusive a redução do peso corporal.

○ Efeitos no controle glicêmico e no peso corporal

Os principais estudos de fase 3 da exenatida tiveram desenhos idênticos, mas cada um deles associados a diferentes antidiabéticos orais, examinando os efeitos de 5 µg ou 10 µg de exenatida 2 vezes/dia, adicionados à máxima dose efetiva de sulfonilureia ou de metformina ou de glitazona ou da combinação sulfonilureia e metformina. No primeiro deles, conduzido por DeFronzo *et al.*, participaram 337 pacientes com controle inadequado tratados com metformina na dose máxima eficaz, triplo-cego e controlado por placebo. O IMC inicial era de $34,2 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$ e a HbA1c de $8,2 \pm 1,1\%$. Foram adicionadas aplicações subcutâneas de placebo ou exenatida (5 µg ou 10 µg) por um período de 30 semanas, ao final do qual registraram-se, em relação ao basal, os seguintes valores: HbA1c $-0,78 \pm 0,10$ no grupo exenatida 10 µg; $-0,40 \pm 0,11\%$ com exenatida 5 µg e $+0,08 \pm 0,10$ com metformina ($p < 0,002$). Os indivíduos tratados com exenatida mostraram redução de peso progressiva e dose-dependente: $-2,8 \pm 0,5 \text{ kg}$ com 10 µg e $-1,6 \text{ kg} \pm 0,4 \text{ kg}$ com 5 µg ($p < 0,001$ vs. placebo). Os efeitos adversos mais importantes foram os de natureza gastrintestinal com intensidade leve a moderada. A incidência de hipoglicemia foi baixa e semelhante em todos os 3 braços de tratamento e não ocorreram hipoglicemias graves. Buse *et al.* analisaram o efeito da adição da exenatida nas doses de 5 µg e 10 µg em pacientes não controlados com doses máximas efetivas de sulfonilureia, em desenho semelhante ao estudo de DeFronzo. Trezentos e setenta e sete pacientes foram randomizados para 3 braços: placebo, exenatida 5 µg e 10 µg 2 vezes/dia durante um período total de 30 dias com IMC e HbA1c iniciais de $33 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$ e $8,6 \pm 1,2\%$, respectivamente, em que a sulfonilureia foi mantida na dose máxima efetiva. No final do estudo as reduções das HbA1c comparativas aos valores basais foram $-0,86 \pm 0,11$; $-0,46 \pm 0,12$ e $+0,12 \pm 0,09\%$ nos braços 10 µg, 5 µg e placebo respectivamente (p ajustado $< 0,01$). Quanto ao peso, os indivíduos com exenatida 5 µg tiveram perda de peso progressiva e dose-dependente, chegando ao final do estudo; no grupo exenatida 10 µg, perda de peso $-1,6 \text{ kg} \pm 0,3 \text{ kg}$ em relação ao valor basal ($p < 0,05$ em relação ao basal). Kendall *et al.*, em estudo semelhante aos dois mencionados anteriormente, randomizaram 733 pacientes não controlados com doses máximas da combinação metformina e sulfonilureia adicionando

exenatida 5 µg ou 10 µg, comparados com placebo subcutâneo em estudo randomizado, triplo-cego de 30 semanas IMC e HbA1c iniciais de $33,6 \pm 5,7$ kg/m² e 8,5 ± 1,0%, respectivamente. Ao final do estudo, na semana 30, ocorreram reduções de $-0,8 \pm 0,1\%$ (10 µg), $-0,6 \pm 0,1\%$ (5 µg) e ganho de $+0,2 \pm 0,1\%$ (placebo; p ajustado < 0,0001 vs. placebo), consequentemente uma redução ajustada em relação ao grupo placebo de -1,0% (10 µg) e -0,8% (5 µg). Ambos os braços de exenatida demonstraram significativa perda de peso $-1,6 \text{ kg} \pm 0,2 \text{ kg}$ em relação ao basal. Dois estudos de extensão dos mencionados anteriormente, em modelo aberto e não controlado, foram realizados por Riddle *et al.* e Klonoff *et al.*, onde os pacientes continuaram o tratamento por mais 52 semanas (total de tratamento: 82 semanas) recebendo exenatida 10 µg 2 vezes/dia e mantendo-se os antidiabéticos orais. Ficou demonstrada ao final do tratamento, a manutenção da redução da HbA1c obtida na primeira fase do estudo (30 semanas) e a continuação da perda de peso, alcançando a média de 5,3 kg. Pacientes com alanino aminotransferase elevada (ALT) no início do estudo tiveram redução da ALT e 41% deles conseguiram total normalização. Pacientes que no início do estudo apresentavam ALT elevada perderam mais peso do que os que tinham essa transaminase normal, entretanto, a perda de peso teve correlação pobre aos valores basais de ALT ($r = -0,01$) ou alterações no ALT ($r = 0,31$). Ocorreram também em outros parâmetros metabólicos estudados como *homeostasis model assessment* (HOMA β), pressão arterial (sistólica -3,5 mmHg e diastólica -3,3 mmHg) e aspartato aminotransferase (AST). Um subgrupo do estudo ($n = 151$) foi tratado por 3,5 anos e teve os lipídios analisados, os níveis de TG reduziram-se em 12% ($p < 0,0003$), colesterol total em 5% ($p < 0,0007$) e LDL-c em 6% ($p < 0,0001$), enquanto HDL-c aumentou 24% ($p < 0,0001$). Os efeitos da associação exenatida– glitazona foram estudados em trabalho multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, conduzido por Zinman *et al.*, em que foram incluídos 233 pacientes com DM não controlados com glitazonas (associadas ou não a metformina) nas doses máximas efetivas, HbA1c média = $7,9\% \pm 0,1\%$ divididos em 2 braços; no primeiro foi adicionado exenatida 10 µg 2 vezes/dia e no segundo braço placebo por via subcutânea (SC) 2 vezes/dia com duração total do estudo de 16 semanas. O tratamento com exenatida reduziu a HbA1c em $-0,98\%$ (95% IC, -1,21% a 1,74%) e o peso em $-1,51 \text{ kg}$ (95%IC, -2,15% a -0,88%). Dezesseis por cento dos pacientes no grupo exenatida e 2% no grupo placebo abandonaram o estudo devido aos efeitos colaterais. No grupo exenatida 40% ($n = 48$)

tiveram náuseas (a maioria leve [$n = 21$] ou moderada [$n = 19$]), 13% sofreram de vômitos e 11% de hipoglicemias. No grupo placebo 15% tiveram náuseas, 1% vômitos e 7% hipoglicemias. Heine *et al.* elaboraram um estudo comparativo entre insulina glarginha e exenatida em um grupo de 551 pacientes com DM2 controle inadequado, apesar do uso metformina e sulfonilureia nas doses efetivas máximas. Os pacientes foram randomizados para 2 braços de tratamento: exenatida 10 µg 2 vezes/dia vs. insulina glarginha dose inicial de 10 unidades/dia, dose única ao deitar, reajustadas com incrementos de 2 UI a cada 3 dias objetivando glicemias de jejum de 100 mg/dL. Ambos os tratamentos reduziram igualmente as hemoglobinas glicadas ($-1,1\%$). Entretanto, o grupo exenatida exibiu perda de peso ($-2,250$ kg), menos hipoglicemias noturnas e melhor controle da hiperglicemia pós-prandial; os pontos negativos da exenatida em relação à glarginha foram a maior taxa de abandono (19,4% vs. 9,7%), náuseas (571% vs. 8,1%), vômitos (17,4% vs. 3,7%) e diarréias (8,5% vs. 3,0%). Somente 21,6 e 8,6% dos pacientes em tratamento com exenatida e insulina glarginha, respectivamente, obtiveram GJ de 100 mg/dL. Os autores também observaram que a tolerância à glarginha desenvolveu-se ao longo do tempo e que a perda de peso foi independente das náuseas.

■ *Liraglutida*

○ Mecanismo de ação

Seu mecanismo de ação é semelhante ao da exenatida, necessitando, entretanto, de apenas uma aplicação subcutânea ao dia.

○ Efeitos no controle glicêmico e no peso corporal

O tratamento do DM2 com liraglutida resulta em significativa melhora do controle glicêmico com redução nos valores da HbA1c, glicemias de jejum e pós-prandiais. Os principais estudos que documentam a eficácia e segurança deste medicamento foram os de fase III, denominados *Liraglutide Effects and Action in Diabetes* (LEAD), que compreenderam seis estudos randomizados, controlados, duplos-cegos, conduzidos em mais de 40 países e que compararam o efeito da liraglutida com os principais antidiabéticos usados na clínica diária. Estes estudos demonstraram que liraglutida nas doses de 1,2 e 1,8 mg/dia teve eficácia semelhante, analisada pelos valores de HbA1c,

glicemia de jejum e pós-prandial, à terapia com glimepirida e superior à rosiglitazona, com menores taxas de hipoglicemias. A associação da liraglutida à metformina ou sulfonilureias ou insulina trouxe maiores reduções nos valores da HbA1c, mas as duas últimas associações medicamentosas tiveram maiores índices de hipoglicemia e de aumento de peso. Nestes estudos, o uso de liraglutida resulta em sustentada perda de peso quando comparado ao placebo, sendo que a maior redução do peso foi de -3,24 kg observada no LEAD-6 que comparou a liraglutida com exenatida. A perda de peso parece não estar relacionada com os efeitos colaterais gastrintestinais como náuseas, vômitos e diarreias.

■ *Lixisenatida*

○ *Mecanismo de ação*

Seu mecanismo de ação é semelhante ao da exenatida e, semelhante à liraglutida, necessita de apenas uma aplicação subcutânea ao dia.

○ *Efeitos no controle glicêmico e no peso corporal*

A investigação clínica sobre lixisenatida foi realizada em estudos de fase III, pelo programa GetGoal, que compreende 11 trabalhos científicos com desenho de grupos paralelos, duplos-cegos, controlados com placebo, no sentido de estudar a relação risco/benefício do uso de lixisenatida em monoterapia e em associação a medicamentos antidiabéticos orais, a insulina basal e *versus* exenatida 2 vezes/dia. Nem todos os estudos referidos foram publicados, entretanto, os que não foram publicados têm seus respectivos dados no EPAR (European Public Assessment Report, 28 de novembro de 2012). O GetGoal-Mono avaliou a eficácia, segurança e a tolerabilidade da lixisenatida como monoterapia em comparação com placebo ao longo de 12 semanas de tratamento, enquanto o GetGoal-Mono Japão avaliou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da lixisenatida como monoterapia em doentes com diabetes tipo 2, no Japão, ao longo de 76 semanas de tratamento. O GetGoal-F1 avaliou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da lixisenatida em associação a metformina em comparação com placebo ao longo de 24 semanas de tratamento, seguido de um período de extensão, e o GetGoal-S avaliou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da lixisenatida em associação a sulfonilureia, com ou sem metformina, em comparação

com placebo ao longo de 24 semanas de tratamento, seguido de um período de extensão. O GetGoal-M avaliou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da lixisenatida em associação a metformina em comparação com placebo ao longo de 24 semanas de tratamento, seguido de um período de extensão. O GetGoal-P avaliou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da lixisenatida em associação a pioglitazona, com ou sem metformina, em comparação com placebo ao longo de 24 semanas de tratamento, seguido de um período de extensão. O GetGoal-M Ásia avaliou os efeitos da lixisenatida como adição ao tratamento com metformina, com ou sem sulfonilureias, em controle glicêmico (nos termos de redução de HbA1c) em comparação com placebo ao longo de 24 semanas de tratamento. O GetGoal-L Ásia avaliou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da lixisenatida em associação a insulina basal, com ou sem sulfonilureia, em comparação com placebo ao longo de 24 semanas de tratamento, seguido de um período de extensão. O GetGoal-L avaliou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da lixisenatida em associação com insulina basal, com ou sem metformina, em comparação com placebo ao longo de 24 semanas de tratamento, seguido de um período de extensão. O GetGoal-Duo1 avaliou os efeitos da lixisenatida como adição ao tratamento para insulina glargina e metformina no controle glicêmico em comparação com placebo ao longo de 24 semanas de tratamento *versus* exenatida 2 vezes/dia. O GetGoal-X comparou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da lixisenatida *versus* exenatida 2 vezes/dia em associação a metformina ao longo de 24 semanas de tratamento, seguido de um período de extensão. Nenhum desses estudos incluiu critérios de morbimortalidade cardiovascular. O estudo ELIXA está em andamento para demonstrar se a lixisenatida pode reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular, comparada com placebo, em pacientes com diabetes tipo 2 que tiveram recentemente síndrome coronariana aguda.

Em estudos de monoterapia, a lixisenatida se mostrou mais eficaz que o placebo em todos os estudos com redução dos valores absolutos da HbA1c entre -0,71% e -0,92%. O percentual de pacientes que alcançaram valores de HbA1c < 7% foi significativamente maior com lixisenatida, variando entre 28 e 56% comparados com 5,2 a 39% no grupo placebo. A redução média de peso em todos os estudos, comparada com placebo, foi de aproximadamente 1,0 kg. O estudo GetGoal-X7 estudou 639 pacientes inadequadamente controlados com metformina em que foi associada lixisenatida 20 mg 1 vez/dia ou exenatida 10 mg 2 vezes/dia durante 24 semanas. A

redução média da HbA1c foi de -0,79% no grupo lixisenatida comparado com 0,96% no da exenatida. A porcentagem de pacientes que alcançaram valores de HbA1c inferiores a 7% foi semelhante nos grupos lixisenatida e exenatida (49% e 50%, respectivamente). A redução média do peso foi significativamente menor com lixisenatida (-2,96 kg) quando comparada com exenatida (-3,98 kg).

■ *Inibidores dos receptores dos transportadores de sódio-glicose tipo 2*

○ *Mecanismo de ação*

A importância do papel dos rins no metabolismo dos carboidratos é conhecida há muitos anos, porém o uso de medicamentos que agem nestes mecanismos é recente. Em indivíduos normais, não diabéticos, aproximadamente 180 g de glicose são filtrados pelos glomérulos diariamente, e reabsorvidos em sua totalidade nos túbulos proximais por meio do sistema de cotransporte de sódio e glicose (SGLT).

Há dois tipos de SGLT, o tipo 2 com baixa afinidade, mas com capacidade para 90% da glicose reabsorvida, enquanto o tipo 1, de alta afinidade e baixa capacidade, também encontrado no intestino delgado, que responde pelos restantes 10% da reabsorção de glicose. O uso da florizina, substância com capacidade inibitória destes receptores em animais diabéticos, mostrou redução substancial e dos níveis glicêmicos, entretanto os efeitos colaterais impediram sua aprovação para uso clínico. Posteriormente foram desenvolvidas outras substâncias seletivas para o transportador mais potente, o tipo 2, com melhores perfis de eficácia e segurança. No Brasil, são três os medicamentos desta classe aprovados para o tratamento de pacientes com DM2: dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina. Estudos clínicos demonstram que pacientes com DM2 apresentam aumento no número de receptores ao transportadores de sódio-glicose, causando aumento na capacidade da reabsorção tubular de glicose, constituindo adicional fator hiperglicêmico. O uso de inibidores do SGLT-2 por um período de 6 meses promove perda urinária média de 80 gramas ao dia com consequente redução significativa nos valores das glicemias de jejum, pós-prandiais e da HbA1c.

○ *Efeitos no controle glicêmico e no peso corporal*

Dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina apresentam semelhantes perfis de

eficácia e segurança e, coletivamente, quando usados como monoterapia, mostram reduções da HbA1c entre 0,6% a 1,1%. Outros benefícios adicionais incluem diminuição da pressão arterial, mais acentuada nos valores sistólicos (-1,6 mmHg a -6,6 mmHg) do que nos diastólicos (-0,88 mmHg a -3,5 mmHg), não sendo dose-dependente e geralmente não é acompanhada de aumento da frequência cardíaca, hipotensão, lipotimias ou síncope. Estudos com dapagliflozina e empagliflozina demonstram que as reduções pressóricas foram mais notáveis em pacientes com pressões arteriais sistólicas acima de 140 mmHg. Não foi demonstrada relação entre a diminuição da pressão arterial com a melhora do controle glicêmico tampouco com a perda de peso. Outro benefício metabólico desta classe de medicamentos é a redução dos níveis séricos de ácido úrico variando entre -5,9 e -17,8%. Redução de peso entre -1,09 kg e -5,05 kg tem sido relatada em vários ensaios clínicos com os diferentes inibidores de SGLT-2, com as maiores perdas observadas em pacientes em uso de altas doses de insulina e sensibilizadores de insulina (-4,3 a -5,05 kg), quando comparados com os pacientes recém-diagnosticados e virgens de tratamento (-2,0 a -2,5 kg), não havendo diferença na perda calórica pela excreção urinária de glicose entre os dois grupos. Estas diferenças na perda de peso podem, entretanto, ser explicadas pela redução nas doses de insulina após a introdução dos inibidores do SGLT-2. Setenta por cento do peso perdido é de massa gorda, predominantemente visceral, havendo uma redução na cintura abdominal entre -1,6% e -3,5%, o que corresponde aproximadamente a -1,52 cm. A perda de peso ocorre principalmente nos primeiros meses de tratamento e está associada à quantidade de glicose urinária (200 a 300 calorias/dia)

► Antidiabéticos com efeito neutro no peso

■ Inibidores da alfaglicosidase

○ Mecanismo de ação

São medicamentos usados no tratamento do DM2 que visam, principalmente, à redução dos picos glicêmicos pós-alimentares. Os principais representantes desta classe terapêutica são a acarbose, o miglitol e a voglibose, mas apenas a primeira é comercializada no nosso país. Seu mecanismo de ação ocorre, principalmente, pelo bloqueio das alfaglicosidas, enzima presente nas vilosidades intestinais que inibe a

hidrólise de oligossacarídios e dissacarídios, com predominância na metade superior do intestino delgado e, consequentemente, sua absorção passa a ser feita na parte mais posterior do intestino. Também são descritas algumas ações secundárias benéficas como o estímulo de incretinas gastrintestinais como o GLP-1 que estimulam a secreção pancreática de insulina, aumentam a saciedade e inibem a mobilidade e a secreção gástrica. Ocorre ainda inibição na secreção do peptídio inibitório gástrico e estímulo da resposta de colecistocinina e neuropeptídio YY em resposta à dieta com carboidratos e na redução do esvaziamento gástrico.

○ Efeitos no controle glicêmico e no peso corporal

Vários estudos clínicos mostram efeitos benéficos da acarbose tanto em indivíduos com diabetes quanto naqueles com intolerância à glicose, havendo também fortes evidências de efeito positivo na prevenção de eventos cardiovasculares (STOPNIDM). Efeito variáveis no peso têm sido vistos com esta medicação. Com o objetivo de comparar a segurança e eficácia de 3 doses de acarbose (100 mg, 200 mg e 300 mg, 3 vezes/dia) com placebo, em monoterapia, em pacientes com DM2, por um período de 16 semanas, Coniff *et al.* observaram no final do estudo que os pacientes tratados com acarbose tiveram uma redução estatisticamente significativa na HbA1c média de 0,78, 0,73 e 1,1% (relativo ao placebo) nos grupos 100 mg, 200 mg e 300 mg 3 vezes/dia, respectivamente. Não foram observadas alterações significativas do peso em nenhuma das 3 doses de acarbose estudadas. Van de Laar *et al.*, com o objetivo de estudar os efeitos da monoterapia com inibidores da alfaglicosidase em pacientes com DM2, realizaram importante metanálise na qual foram selecionados estudos randomizados e controlados com placebo com heterogeneidade limitada (30 acarbose, 7 miglitol, 1 voglibose e 3 combinados) e duração mínima de 12 semanas. Quando comparados aos placebos, os pacientes no grupo acarbose reduziram os níveis de hemoglobina glicada em 0,77% (95%IC 0,64 a 0,9), melhor resposta terapêutica foi observada nos pacientes com níveis mais elevados de HbA1c e pior resposta nos de maior duração (> 24 semanas). Ocorreu discreta redução do IMC com uso de acarbose [−0,17 kg/m² (95%IC 0,08 a 0,26)]. Hollander *et al.*, com objetivo de estudar a segurança e eficácia da acarbose no tratamento do diabetes tipo 1, realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em que acarbose foi administrada em protocolo de titulação forçada variando de 50 mg a 300 mg 3 vezes/dia. O tratamento com acarbose foi

associado a uma redução média da glicemia pós-prandial de 59 mg/dl e da HbA1c de 0,48%, não ocorrendo diferenças na incidência de hipoglicemias entre os grupos tratados. Pacientes tratados com acarbose tiveram ganho de peso 0,2 kg comparados ao ganho de 0,1 kg no grupo placebo.

■ *Inibidores da dipeptidil peptidase 4*

○ *Mecanismo de ação*

As duas principais incretinas *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) são secretadas pelo íleo em resposta à ingestão de nutrientes e regulam a homeostase glicêmica em um modelo glicose-dependente. Entretanto, a ação de ambas incretinas é encerrada pela ação da enzima dipeptidil dipeptidase-4 (DPP-4), e assim, a inibição da atividade desta enzima torna-se uma estratégia atrativa para a preservação das formas ativas do GLP-1 e GIP no tratamento de pacientes com DM2 com reduzida produção de incretina endógena. As representantes desta classe de substância disponíveis no nosso país são sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina administradas na forma oral, cujos principais efeitos são aumento da secreção de insulina, redução da produção inapropriada de glucagon e retardo do esvaziamento gástrico. O efeito no apetite praticamente inexiste, sua tolerância é bem melhor do que com os análogos de GLP-1, e náuseas e vômitos são efeitos colaterais infrequentes e, quando ocorrem, não costumam ser intensos.

○ *Efeito sobre o peso corporal*

Revisões recentes dos principais estudos sobre os diferentes inibidores da enzima DPP-4 mostram que, em monoterapia, a redução média da HbA1c é semelhante entre elas, variando entre -0,62% com a vildagliptina 0,71% com a sitagliptina em relação ao placebo. Ao contrário dos agonistas de receptores de GLP-1, nenhum dos inibidores de DPP-4 tem mostrado ser mais efetivo na redução do peso do que os placebos, tendo apenas efeito neutro no peso.

► *Antidiabéticos que promovem ganho de peso*

■ *Sulfonilureias*

○ Mecanismo de ação

O principal efeito das sulfonilureias ocorre diretamente nas células beta pancreáticas estimulando a produção de insulina que é regulada por meio de receptores por canais de potássio ATP-sensíveis localizados nas membranas plasmáticas das células b. Em situações normoglicêmicas, a maioria destes canais está aberta, permitindo a saída do íon potássio do interior da célula beta, quando a glicose aumenta após uma refeição e ocorre o seu transporte para interior da célula β por meio das moléculas transportadoras de glicose (GLUT-2) fosforizadas pela glicoquinase e metabolizadas pelas mitocôndrias com aumento do ATP e redução do ADP, causando então o fechamento dos canais de potássio ATP-sensíveis. O acúmulo de potássio dentro do citosol provoca a despolarização da membrana. Este processo continua agora com dois canais de cálcio localizados também na membrana celular que se abrem, possibilitando a movimentação dos íons cálcio do extracelular ao interior da célula β , causando a migração dos grânulos de insulina para a superfície celular, onde serão liberados por exocitose. O canal de potássio ATP-sensível consiste em 2 subunidades: uma denominada SUR, que contém o local que se liga às moléculas de sulfonilureias, e a outra subunidade é chamada KIR. Quando a sulfonilureia se liga ao receptor SUR do canal de potássio, ele se fecha causando a despolarização da célula β , a entrada de cálcio e a movimentação dos grânulos de insulina para a superfície celular que cai na circulação por mecanismo de exocitose.

○ Efeito no peso corporal

Os dois principais efeitos colaterais das sulfonilureias são a hipoglicemia e o ganho de peso, notados em quase todos os estudos envolvendo pacientes com DM2 em uso crônico desta medicação, fatores estes que limitam o uso destas substâncias no tratamento do DM2. No UKPDS, o ganho de peso foi de aproximadamente 7% do peso corporal basal, 2,54 kg a mais do que os pacientes em apenas tratamento nutricional no período de 10 anos. Herman *et al.* demonstraram em estudo de 6 meses que o uso de glibenclamida em pacientes com DM2 virgens de tratamento resultou em ganho de 2,5 kg com redução de 1,3% na HbA1c.

Recentemente, o estudo ADOPT acompanhou pacientes por média de 4 anos em estudo de 3 braços para avaliar a durabilidade do controle glicêmico. A HbA1c média

no início do estudo foi de 7,3%, o ganho de peso no grupo da gliburida foi de 1,6 kg ao final do primeiro ano de tratamento com uma redução de 0,9% na HbA1c no mesmo período. O peso se manteve constante durante o restante do estudo.

► Insulina

■ Mecanismo de ação

A insulina é o principal agente terapêutico no tratamento do diabetes, e, no tipo 1, consiste no único, visto que a base fisiopatológica desta enfermidade é a insulinopenia absoluta. No DM2, apesar de ser quase sempre o medicamento derradeiro nos principais algoritmos, reservada para os casos de incapacidade do controle glicêmico com associação de múltiplos antidiabéticos orais, pode ser prescrita em qualquer momento na história natural da doença. Tem como principal entrave sua aplicação subcutânea, o que limita a sua aderência, e como principais efeitos colaterais a hipoglicemia e o ganho de peso. Sua principal vantagem é a quase ilimitada potência hipoglicêmica, dose-dependente, podendo trazer controle glicêmico adequado para a maioria dos pacientes desde que usada intensivamente em esquemas racionais associados ao monitoramento glicêmico e boa aderência do paciente ao regime terapêutico. Seu mecanismo de ação é iniciado com a ligação à porção extracelular de seus receptores, causando sua autofosforilação no aminoácido tirosina pela enzima tirosinoquinase. Este processo leva a uma série de eventos, em cascata, no interior da célula, conhecido como sinalização insulínica, que culmina com a movimentação dos GLUT do citosol para a membrana celular, possibilitando a entrada da glicose para dentro da célula.

■ Efeito sobre o peso corporal

O ganho de peso que a insulinoterapia causa na maioria dos pacientes que dela fazem uso está registrado na literatura por inúmeros estudos, sendo o UKPDS o principal deles, em que o grupo tratado com insulina ganhou 3,9 kg mais do que o tratado com dieta por um período de 10 anos. O ganho de peso médio durante o primeiro ano de tratamento do DCCT foi de 5,0 kg no grupo de insulinoterapia intensificada *versus* 2,5 no tratamento convencional. Inúmeras vezes este efeito “ganho de peso” é desejável, principalmente nos pacientes com deficiência absoluta de insulina, nos quais a

descompensação diabética provoca um estado catabólico clinicamente significativo. O ganho de peso provocado pela insulina ocorre primeiramente pela própria correção do metabolismo glicídico-lipídico-proteico que ocorre naqueles pacientes com diabetes descompensados, além, obviamente, da desidratação decorrente da poliúria. Em um pequeno estudo em que pacientes com DM2 descompensados foram intensamente tratados, diversos fatores metabólicos foram cuidadosamente mensurados. A HbA1c caiu de 12,9 para 9,6%, com ganho médio de 2,5 kg no peso; a massa gorda aumentou em 2,3 kg, sendo 70% do ganho do peso atribuído à correção da glicosúria.

Por ser um hormônio essencialmente anabólico, favorece a síntese de gordura e proteína e, em doses suprafisiológicas, parece estimular o apetite, entretanto, o ganho do peso pode ser minimizado, na maioria dos pacientes, pela redução na ingestão calórica. A hipoglicemias é outro fator importante na gênese do ganho de peso com a sua correção frequentemente por exagero alimentar, principalmente com alimentos hipercalóricos ricos em carboidratos de rápida absorção.

A combinação de anti-hiperglicemiantes com diferentes mecanismos de ação tem efeito sinérgico mais eficaz e a associação de insulina a metformina é particularmente interessante para o alto poder de redução da glicemia, relativa segurança e limitação no ganho de peso. A introdução dos análogos de insulina, de longa (glargina e detemir) e ultracurta duração (lispro, asparte e glulisina) associada ao melhor conhecimento dos mecanismos fisiológicos da liberação de insulina pelas células β pancreáticas tem possibilitado uma terapia mais racional e eficiente no tratamento do diabetes, e, consequentemente, melhor controle glicêmico com menores doses de insulina. De Leeuw *et al.*, em um esquema de insulinoterapia intensificada, compararam as insulinas basais NPH *versus* detemir em um grupo de pacientes com DM1; os pacientes no grupo detemir tiveram pequena perda de peso (0,1 kg), enquanto os do grupo NPH tiveram ganho de médio de 1,1 kg. Rosenstock *et al.*, em estudo de 28 semanas, comparativo das insulinas glargina *versus* NPH, em pacientes com DM2 notaram semelhantes graus de controle glicêmico com redução da HbA1c em 0,7% em ambos grupos (HbA1c inicial 8,5%), entretanto o grupo glargina ganhou apenas uma média de 0,4 kg, enquanto o ganho de peso com NHP foi de 1,36 kg. Anderson *et al.*, em um estudo de 28 semanas, compararam as insulinas lispro e regular aplicadas antes das refeições em pacientes com DM2 e não foram percebidas diferenças significativas no grau do controle glicêmico, tampouco no aumento de peso. Boer *et al.* demonstraram este

benefício com um interessante esquema terapêutico no qual 25 pacientes com sobrepeso ou obesidade leve, diabetes descompensado e falha secundária aos antidiabéticos orais foram tratados por 3 meses com glimepirida administrada às 20 h com dose inicial de 1 mg a 2 mg com titulações crescentes ao máximo de 6 mg/dia com o objetivo de normalizar GJ sem hipoglicemia noturna; análogos de insulina de ação ultrarrápida foram prescritos antes das 3 principais refeições com doses objetivando controle das glicemias pós-prandiais. No final do estudo a dose média de glimepirida era de $4,4 \pm 0,3$ mg/dia e dose total de insulina era de $24,1 \pm 2,6$ UI. Glicemias de jejum reduziram-se de $12,7 \pm 0,6$ mmol/A a $8,1 \pm 0,3$ mmol/A ($p < 0,001$) com metas obtidas em 14 dos 25 pacientes (56%). A HbA1c média caiu de $10,5 \pm 0,4$ para $7,7 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$). Hipoglicemias noturnas sintomáticas não foram relatadas e o peso corporal não se alterou ($85,7 \text{ kg} \pm 3,6 \text{ kg}$ vs. $85,7 \text{ kg} \pm 3,3 \text{ kg}$, $p = 0,99$). Estes dados sugerem que o uso de exclusivo de insulina ultrarrápida associado aos antidiabéticos orais pode ser eficaz no controle glicêmico, sem ganho de peso, em bom número de pacientes com DM2.

► Glitazonas

■ Mecanismo de ação

Glitazona é uma classe de fármacos que se ligam aos receptores nucleares ativados pelo proliferador de peroxissomo gama (PPAR- γ) e, a partir daí, estabelece uma sequência de efeitos metabólicos, incluindo redução da RI e, consequentemente, aumento da captação de glicose pelas células. Os PPAR constituem uma subfamília de 48 receptores nucleares que regulam a expressão gênica uma vez ativados, apresentando 3 isoformas identificadas até o momento: alfa, beta (também chamada delta) e gama. Os PPAR- α se expressam predominantemente em fígado, músculo, coração e parede dos vasos. Os fibratos, utilizados principalmente no tratamento da hipertrigliceridemia, são os principais agonistas conhecidos dos PPAR- α que promovem benefícios na oxidação dos ácidos graxos livres, nos processos inflamatórios e na expressão dos vários genes reguladores das lipoproteínas. Os PPAR- β encontram-se principalmente na pele, no cérebro e no tecido adiposo. E recentemente tem sido demonstrada sua importância no controle do transporte de colesterol aos macrófagos, cicatrização e mielinização. Os PPAR- γ são encontrados principalmente

no tecido adiposo e menores concentrações no endotélio, macrófagos e células β pancreáticas. O processo de ativação do receptor nuclear PPAR gama e a regulação de sua transcrição começam por meio da ligação de moléculas sintéticas (glitazonas) ou ligantes naturais (prostaglandina e ácido linoleico), levando a alterações conformacionais. Posteriormente, ocorre interação com o receptor do retinóide X, que possibilita o recrutamento de cofatores e resulta no estímulo da transcrição pelos genes-alvo. Há dois medicamentos disponíveis, pertencentes a esta classe de medicamentos, utilizados no tratamento do DM2: rosiglitazona e pioglitazona. As glitazonas exercem inúmeros efeitos no metabolismo dos carboidratos, trazendo benefícios no controle do DM2. Seus principais efeitos ocorrem diretamente no tecido adiposo, mas ações indiretas também são descritas principalmente por meio da redução dos AGL circulantes. As glitazonas reduzem principalmente as GJ, mas as excursões hiperglicêmicas pós-prandiais também sofrem substancial queda de seus níveis. A melhora do controle glicêmico ocorre com concomitante redução das insulinemias de jejum e pós-prandiais; portanto, esta classe de medicamento é classificada, juntamente com a metformina, como sensibilizadores insulínicos por aumentarem a sensibilidade da insulina no fígado, músculo e tecido adiposo. Vários mecanismos são propostos para estes fenômenos, sendo os mais conhecidos aqueles relacionados com o remodelamento do tecido gorduroso tanto na sua formação (lipogênese), distribuição (visceral vs. periférica) e produção de adipocitocinas. As glitazonas, por meio do aumento da captação de AGL nos adipócitos do tecido gorduroso periférico, reduzem como consequência a gordura visceral, incluindo as gorduras ectópicas existentes no fígado e, possivelmente, no pâncreas, diminuindo a RI e melhorando a secreção de insulina pelas células β . As glitazonas também estimulam a diferenciação de adipócitos pequenos, que apresentam como características maior SI, e a apoptose dos adipócitos maiores que são os principais secretores de AGL, TNF- α e interleucina 6 (IL-6). Outras adipocitocinas entre elas a resistina e a adiponectina, também sofrem efeitos das glitazonas, a primeira com redução da sua produção e a segunda por seu aumento. O aumento da adiponectina promove efeitos benéficos no organismo como acréscimo da SI, dos processos inflamatórios e aterogênicos.

■ *Efeito sobre o peso corporal*

O ganho de peso da glitazona decorre do seu efeito lipogênico, entretanto privilegiando

o tecido gorduroso subcutâneo em prejuízo do visceral; apesar de ser um efeito benigno ao organismo, ele é extremamente indesejável à maioria dos pacientes. Outro fator que contribui para o ganho do peso é o edema que pode ocorrer em qualquer uma das 2 glitazonas, tanto em monoterapia quanto associada a outros agentes antidiabéticos; entretanto, é bem mais acentuado com a insulina e pode piorar ou precipitar a insuficiência cardíaca daí ser contraindicada em pacientes com insuficiência cardíaca, classe funcional 3 ou 4 (classificação de Nova York) e dose inicial baixa em pacientes com risco de insuficiência cardíaca ou classes funcionais 1 e 2, com aumento da dose gradualmente, se necessário.

No estudo PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial*), que avaliou a pioglitazona na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2, apesar de se ter observado uma redução de 16% do risco conjunto de morte, infarto miocárdico (IM) não fatal e acidente vascular cerebral (AVC), a ocorrência de insuficiência cardíaca com (6% vs. 4%) ou sem hospitalização (5% vs. 3%) foi significativamente maior no grupo da pioglitazona. De acordo com inúmeros estudos o ganho de peso não difere entre as 2 glitazonas, é dose-dependente, atingindo 3,5 kg a 4,0 kg com rosiglitazona na dose de 8 mg/dia ou pioglitazona na dose de 30 a 45 mg/dia, sendo mais acentuado quando associado à insulina e minimizado em até 50% quando a glitazona é associada à metformina, principalmente quando a introdução da glitazona é posterior à introdução da pioglitazona. E o ganho de peso tem máxima intensidade quando a glitazona é combinada com insulina.

Phils *et al.*, em um estudo no qual 959 pacientes foram randomizados em 2 grupos – placebo e rosiglitazona (dose total de 4 e 8 mg/dia) –, tratados por 26 semanas, demonstraram que a rosiglitazona reduziu a HbA1c, de modo dose-dependente: 0,8%, 0,9%, 1,1% e 1,5% nas doses de 4 mg 1 vez/dia, 2 mg 2 vezes/dia, 8 mg 1 vez/dia e 4 mg 2 vezes/dia. No grupo placebo ocorreu perda de 0,9 kg, enquanto a rosiglitazona aumentou o peso proporcionalmente ao aumento da dose (1,2 kg, 1,5 kg, 2,6 kg) e 3,3 kg com rosiglitazona 4 mg 1 vez/dia, 2 mg 2 vezes/dia, 8 mg 1 vez/dia e 4 mg 2 vezes/dia, respectivamente, com $p < 0,0001$ comparados com ambos: placebo e valores basais. A relação cintura-quadril não se alterou significativamente em nenhum dos grupos.

Raskin *et al.* avaliaram a eficácia e a segurança da rosiglitazona quando adicionada à insulina no tratamento do DM2 inadequadamente controlado apenas com insulina.

Neste estudo, 319 pacientes com HbA1c > 7,5% em insulinoterapia 2 vezes/dia foram randomizados em 3 braços para tratamento adicional de 26 semanas com rosiglitazona 4 mg/dia, 8 mg/dia e placebo. Rosiglitazona em ambas as doses melhorou significativamente o controle glicêmico enquanto o efeito do placebo foi nulo. Em análise da intenção de tratar a terapia de rosiglitazona com insulina resultou em redução média da HbA1c de 1,2% comparada com os valores basais ($p < 0,0001$), havendo também redução de 12% da dose inicial de insulina. Houve aumento significativo do peso em todos os 3 grupos (0,9 kg, 4,0 kg e 5,0 kg; insulina e placebo, insulina e rosiglitazona 4 mg, insulina e rosiglitazona 8 mg, respectivamente).

Hollander *et al.*, em estudo semelhante ao de Raskin *et al.*, analisaram 630 pacientes com DM2 inadequadamente controlados com apenas insulina, aos quais foram adicionados, em modelo duplo-cego, randomizado, placebo ou rosiglitazona em baixa dose (2 mg ou 4 mg). A dosagem de insulina poderia ser modificada, se necessário, para melhorar o controle ou evitar hipoglicemia. Os resultados mostraram que a adição de rosiglitazona (2 mg ou 4 mg) à terapia insulínica diminuiu significativamente a hemoglobina glicada média quando comparada com placebo mais insulina em -0,3% ($p = 0,02$) e -0,4% ($p < 0,001$) e quando comparada com os valores iniciais de HbA1c a redução foi de -0,6% e -0,8% com as doses de 2 mg e 4 mg, respectivamente (ambos com $p < 0,001$), após 24 semanas de tratamento. Ocorreu ganho de peso nos 3 grupos ao final do tratamento quando comparado com o peso inicial. Os grupos de rosiglitazona 2 mg e 4 mg mostraram ganho de peso de 1,94 kg e 3,16 kg, respectivamente, enquanto o grupo placebo ganhou 0,84 kg.

Recentemente, o grupo de investigadores do estudo ADOPT analisaram o efeito de rosiglitazona, metformina e glibenclamida sobre os níveis de proteína C reativa e sua relação com as variações do peso corporal e parâmetros glicêmicos em 904 pacientes com DM2 ao final de 4 anos de tratamento. A PCR no início do tratamento mostrou correlação significativa com *homeostatic model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR), HbA1c, cintura abdominal, IMC e relação cintura-quadril. A redução de PCR foi maior no grupo rosiglitazona com -47,6% em relação ao grupo gliburida e -30,5% em relação ao grupo metformina ao final dos 48 meses de tratamento. A variação média de peso, do início ao final do tratamento, foi de +5,6 kg com a rosiglitazona, +1,8 kg com glibenclamida e 2,8 kg com metformina. As variações nos valores da PCR, do início até o décimo segundo mês de tratamento, se correlacionaram

positivamente ao IMC nos grupos glibenclamida ($r = 0,18$) e metformina ($r = 0,20$), mas não com a rosiglitazona ($r = -0,05$ NS). Não houve correlação significativa em nenhuma das 3 substâncias entre variações da PCR e do IMC, relação cintura-quadril e HOMA-IR; o estudo concluiu que a rosiglitazona reduz os valores da PCR em maior extensão em relação à metformina, apesar do maior ganho de peso.

► Rosiglitazona e sistema cardiovascular

Em 2010, Nissen *et al.* publicaram uma metanálise em que foi encontrado um aumento de 43% de risco de infarto do miocárdio em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com rosiglitazona. Após inúmeros debates entre pesquisadores e entidades médicas, a FDA se posicionou favorável à manutenção da substância no mercado e à inclusão de alerta deste risco em bula. Entretanto, em novembro de 2013 (Consumer Inquiries: 888-INFO FDA, druginfo@fda.hhs.gov) solicitou a remoção das restrições na prescrição do uso da rosiglitazona, com base nos resultados do estudo *Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes* (RECORD) que mostraram ausência de aumento do risco de eventos coronarianos em pacientes tratados com rosiglitazona, quando comparados com outros antidiabéticos orais.

► Nateglinida e repaglinida

■ Mecanismo de ação

Nateglinida e repaglinida, classificadas como metiglinidas, pertencem a uma família de medicamentos secretagogos de insulina não sulfonilureias. Apesar de apresentarem diferentes estruturas químicas, seus mecanismos de ação são semelhantes: ligam-se a locais específicos (diferentes dos da sulfonilureias) da subunidade SUR-1 dos canais de potássio ATP-dependentes das células β e estimulam a secreção de insulina. A ação de ambas as substâncias é glicose-dependente e, ao contrário das sulfonilureias, elas estimulam a secreção de insulina apenas na presença de níveis elevados de glicose sanguínea e, portanto, com menor incidência de hipoglicemias. O esquema posológico preconizado para repaglinida é de 0,5 mg a 4 mg antes de cada refeição com dose média de 1 mg a 2 mg, meia-vida de 1 h, metabolização hepática sem metabólitos ativos e sua excreção é principalmente por via fecal. A dose da nateglinida é de 60 mg a 120

mg por refeição com metabolização hepática, metabólitos de ação fraca e eliminação preferencialmente renal.

■ *Efeito sobre o peso corporal*

Com o uso dessas substâncias, o ganho de peso é frequente, pois tem relação linear com sua eficácia. Rosenstock *et al.*, com objetivo de comparar a eficácia e segurança da monoterapia com repaglinida vs. monoterapia com nateglinida, estudaram 150 pacientes com DM2 não controlados com dieta e exercício ($\text{HbA1c} > 7\%$). Os pacientes foram randomizados para receber repaglinida na dose inicial de 0,5 mg/refeição, dose máxima de 4 mg/refeição ou nateglinida 60 mg/refeição, dose máxima de 120 mg/refeição por 16 semanas. Ao final do estudo, a redução da HbA1c foi mais acentuada no grupo repaglinida do que no nateglinida (7,3% vs. 7,9%; $-1,57$ vs. $-1,04$ com $p = 0,002$). O ganho de peso médio ao final do estudo foi de 1,8 kg no grupo repaglinida e 0,7 kg no grupo nateglinida.

Medicamentos antibesity no tratamento do diabetes tipo 2

► Medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade

■ *Orlistate*

○ Mecanismo de ação

Inibidor seletivo da lipase pancreática, reduz significativamente a absorção intestinal de gordura e seu efeito é dose-dependente, com estudos clínicos mostrando eficácia e segurança nas doses de 120 mg 3 vezes/dia com aumento da perda de gordura fecal em até 30%. Indivíduos com dieta contendo baixas quantidades de lipídios se beneficiam muito pouco do efeito terapêutico da medicação. Foi demonstrado aumento dos valores de GLP-1 com o uso de orlistate, o que traria adicionais benefícios metabólicos. Damcii *et al.*, em estudo de 29 pacientes obesos com DM2 que receberam dose única de 120 mg de orlistate ou placebo seguido de uma alimentação mista contendo 38% de gordura, tiveram valores significativamente inferiores das excursões pós-prandiais da glicemia e trigliceridemia associados a aumento do GLP-1 e peptídio C no grupo orlistate quando comparados com o placebo. Outros hormônios gastrintestinais

poderiam estar envolvidos com o efeito terapêutico do orlistate, como a colecistocinina, que tem seus valores pós-prandiais atenuados após a administração de orlistate.

○ Efeito na redução do peso

O uso de orlistate para redução de peso em pacientes obesos foi aceito pela maioria dos consensos e diretrizes das principais sociedades científicas envolvidas com o estudo de obesidade, assim como aprovado por diferentes órgãos e entidades governamentais reguladores do licenciamento de medicamentos (Anvisa, FDA etc.). A perda de peso com orlistate, quando comparada com placebo, em diversos estudos, de até 12 meses de duração, varia entre 3,0 kg e 5,0 kg.

Sjöström *et al.* realizaram estudo de 2 anos de duração, duplo-cego, controlado por placebo, constituído de 2 fases: na primeira, todos os pacientes (orlistate e placebo) receberam dieta hipocalórica (déficit de 500 kcal/dia) durante 1 ano, após este período a dieta foi recalculada para manter o peso corporal. Ao final do primeiro ano o grupo tratado com placebo perdeu -6,1% do peso inicial, enquanto o grupo tratado com orlistate perdeu -10,2%, quando os pacientes foram novamente randomizados para entrar na 2^a fase do estudo (2º ano). Aqueles que trocaram o orlistate por placebo tiveram recuperação parcial do peso de -10% para -6% abaixo do peso inicial, enquanto os que mudaram de placebo para orlistate reduziram ainda mais o peso corporal de -6% para -8,1%, já nos que iniciaram com orlistate e continuaram com orlistate, a redução ao final do 2º ano foi de 7,9% em relação ao peso inicial.

Davidson *et al.*, em estudo semelhante ao anterior, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com duração de 2 anos, analisaram (intenção de tratar) o efeito redutor de peso do orlistate em 892 pacientes distribuídos em grupos placebo ($n = 223$) e orlistate ($n = 657$). Desde o primeiro dia do estudo todos os pacientes estavam em dieta hipocalórica e recebendo placebo 3 vezes/dia ou orlistate 120 mg 3 vezes/dia, durante 52 semanas. Ao final do primeiro ano todos os indivíduos foram alocados em dieta para manter o peso estável, e o grupo placebo continuou a receber placebo, enquanto o orlistate foi novamente randomizado em 3 novos grupos, um grupo mantido com orlistate 120 mg 3 vezes/dia ($n = 153$), um segundo que teve a dose de orlistate para 60 mg 3 vezes/dia e o terceiro que foi trocado para placebo também 3

vezes/dia, por um período adicional de 52 semanas. Ao final do primeiro ano os indivíduos tratados com orlistate perderam mais peso ($8,76 \text{ kg} \pm 0,37 \text{ kg}$) do que os tratados com placebo ($5,81 \pm 0,67$) ($p < 0,001$). Ao final do segundo ano os pacientes que foram tratados com orlistate 120 mg 3 vezes/dia nos 2 anos recuperaram menor quantidade de peso no segundo ano ($3,2 \text{ kg} \pm 0,45 \text{ kg}$; 35,2% recuperação) do que aqueles que receberam orlistate 60 mg ($4,26 \text{ kg} \pm 0,57 \text{ kg}$; 51,3% recuperação) ou placebo ($5,63 \text{ kg} \pm 0,42 \text{ kg}$; 63,4% recuperação) no segundo ano ($p < 0,001$). Também houve redução significativa do LDL-c e dos níveis séricos de insulina. Finer *et al.*, em estudo multicêntrico, com 12 meses de duração, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, avaliaram a eficácia e a tolerabilidade do orlistate em 228 pacientes obesos (IMC 30 a 34 kg/m²). Todos os indivíduos foram colocados em dieta hipocalórica, objetivando déficit de aproximadamente 600 kcal/dia, por um período de 4 semanas, em seguida divididos em 2 braços: orlistate 120 mg 3 vezes/dia vs. placebo. Com base na análise da intenção de tratar, após 1 ano de tratamento, os pacientes que receberam orlistate perderam, em média, 8,5% do peso inicial comparados com 5,4% dos pacientes tratados com placebo; 35% do grupo orlistate perderam no mínimo 5% do peso corporal comparados com 21% do grupo placebo ($p < 0,05$), e 28% e 17% respectivamente ($p = 0,04$) perderam pelo menos 10% do peso corporal. Pacientes tratados com orlistate mostraram reduções significativas ($p < 0,05$) nos valores de colesterol total, LDL-c e relação LDL-c/HDL-c quando comparado com placebo. Ambos os grupos tiveram semelhantes efeitos adversos, exceto eventos gastrintestinais que foram 26% mais frequentes no grupo orlistate, geralmente leves e transitórios. Para manter os níveis plasmáticos normais de vitaminas lipossolúveis, suplementos de vitaminas A, D e E foram dados para 1,8%, 8,0% e 3,6%, respectivamente, dos pacientes tratados com orlistate, comparados com apenas 0,9% dos pacientes tratados com placebo, para cada tipo de vitamina ($p < 0,001$).

Com o objetivo de determinar o efeito do orlistate a longo prazo, na redução do peso, na manutenção do peso perdido e nos fatores de risco associados à obesidade, Rössner *et al.* realizaram estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado em pacientes com sobrepeso/obesos (IMC entre 28 e 43 kg/m²) divididos em 3 braços (placebo, orlistate 60 mg 3 vezes/dia e orlistate 120 mg 3 vezes/dia) combinados com dieta hipocalórica durante o primeiro ano e dieta para manutenção do peso no segundo ano de tratamento. Os resultados mostraram que o medicamento foi

bem tolerado e que apenas 6% dos pacientes abandonaram o estudo pelos efeitos colaterais, principalmente gastrintestinais, os quais, na maioria das vezes, foram leves e transitórios. A perda de peso com orlistate foi mais acentuada do que com o placebo, ao final do primeiro ano de tratamento (6,6%, 8,6% e 9,7% para placebo, orlistate 60 mg e orlistate 120 mg, respectivamente, $p < 0,001$) e no segundo estudo a recuperação de peso foi menor nos grupos orlistate do que no placebo ($p = 0,005$ para orlistate 60 mg; $p < 0,001$ para orlistate 120 mg). Vários dos fatores de risco ligados à obesidade (perfil lipídico, pressão arterial [PA] e qualidade de vida) melhoraram significativamente com orlistate quando comparado com placebo. A manutenção do peso perdido permanece como um dos grandes desafios no tratamento da obesidade.

Hill *et al.*, com o objetivo de verificar se o orlistate seria mais eficaz do que o placebo na prevenção da recuperação do peso perdido, desenharam um estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, em que indivíduos obesos, que haviam perdido mais do que 8% do peso corporal durante um período prévio de 6 meses de dieta hipocalórica sem tratamento farmacológico, foram randomizados para receber placebo, 30 mg de orlistate, 60 mg de orlistate ou 120 mg de orlistate, 3 vezes/dia, durante 1 ano, associado à dieta de manutenção de peso. Dos 1.313 pacientes recrutados para a primeira fase do estudo (IMC entre 28 e 34 kg/m²), 729 deles perderam > 8% do peso inicial e prosseguiram para a segunda fase do experimento. Ao final de 1 ano, os pacientes tratados com 120 mg de orlistate 3 vezes/dia recuperaram menos peso do que os tratados com placebo ($32,8 \pm 4,5\%$ versus $58,7 \pm 5,8\%$ de recuperação do peso perdido; $p < 0,001$). Acrescenta-se que um maior número de pacientes do grupo orlistate 120 mg recuperaram < 25% do peso perdido (47,5%) comparados com os pacientes do grupo placebo (29,9%). Tratamento com orlistate 120 mg foi associado a maiores reduções no colesterol total e LDL-c comparado com placebo ($p < 0,001$).

○ Efeito na prevenção do diabetes tipo 2

O estudo *Swedish Obesity Study* (SOS) demonstrou que significativa perda de peso em pacientes obesos foi capaz de reduzir a incidência de DM2, em um período de 8 anos, em até 80%. O *Finish Diabetes Prevention Study* (DPS) e o *Diabetes Prevention Program* (DPP) demonstraram que mesmo perdas moderadas de peso, por meio de mudanças no estilo de vida (dieta e atividade física), são capazes de reduzir a

incidência de diabetes em obesos com intolerância à glicose. Uma análise retrospectiva mostrou que o uso de orlistate em pacientes obesos com intolerância à glicose foi capaz de reduzir a progressão para DM2. *OXE*Nical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) foi um estudo prospectivo primariamente definido para determinar o efeito, a longo prazo, do uso de orlistate, em combinação com mudanças no estilo de vida, na redução da progressão para DM2 e peso corporal, no período de 4 anos, em pacientes obesos não diabéticos com tolerância à glicose normal ou intolerância à glicose. Os objetivos secundários do estudo eram os efeitos deste medicamento sobre as comorbidades associadas à obesidade, assim como a segurança e tolerabilidade do orlistate nestes 4 anos. De acordo com o resultado do teste oral de tolerância à glicose (normal e intolerante), os pacientes foram randomizados em dois braços, orlistate 120 mg 3 vezes/dia *versus* placebo, e a todos pacientes foram prescritas dietas hipocalóricas (déficit – 800 kcal/dia) e estimulados a caminhar 1 km além das suas atividades físicas habituais. Ao final do 4º ano foi demonstrado que as principais causas de abandono prematuro do estudo foram, em ambos grupos (orlistate e placebo), recusa ao tratamento (14% e 20%), respectivamente, e insatisfação com a resposta terapêutica (8% e 19%), respectivamente. Pacientes tratados com orlistate tiveram uma redução significativa na progressão ao DM2 quando comparados aos tratados com placebo; incidência acumulada nos 4 anos de 6,2% *vs.* 9,0%, com taxa de risco (0,627 [95% IC 0,455 a 0,863]) que corresponde a uma redução de 37% na chance de desenvolvimento de diabetes com o uso de orlistate, comparado ao uso de placebo. No grupo de pacientes com intolerância à glicose, no início do tratamento, orlistate com mudança no estilo de vida reduziu significativamente a progressão ao diabetes tipo 2 diagnosticado por um único teste, com incidência acumulada ao final do 4º ano de 18,8 *vs.* 28,8%, o que corresponde a uma redução no risco de 45%. A mesma análise feita com DM2 diagnosticado por testes repetidos demonstra uma taxa de incidência acumulada, após 4 anos, de 8,3% com orlistate *versus* 14,2% com placebo, o que corresponde a uma redução de risco de 52%. Nos pacientes com teste de tolerância à glicose normal ao início do estudo, a taxa de progressão ao DM2 com placebo foi muito baixa (2,7% em 4 anos), insuficiente para detectar uma diferença estatisticamente significativa quando comparado com orlistate (2,6% em 4 anos). Em relação a outros fatores de risco cardiovascular analisados ocorreram melhorias significativas durante todo estudo em PA, cintura abdominal, colesterol total e relação LDL-c/HDL-c nos

pacientes tratados com orlistate comparados aos tratados com placebo no 1º e 4º anos.

○ Efeito na redução glicêmica

A redução do peso, embora mais difícil em pacientes com DM2, geralmente traz melhora no controle glicêmico, entretanto, a maioria dos pacientes tem grande dificuldade em aderir às dietas e programas de atividade física, associado ao fato de que vários antidiabéticos (sulfonilureias, insulinas, glitazonas) promovem aumento de peso.

Com o objetivo de determinar o efeito do orlistate em pacientes obesos com DM2 tratados com sulfonilureias Hollander *et al.* realizaram estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, no qual orlistate 120 mg 3 vezes/dia foi comparado com placebo por um período de 57 semanas. Todos os pacientes receberam orientação alimentar com valor calórico moderadamente reduzido. Ao final do tratamento o grupo orlistate havia perdido $6,2 \pm 0,45\%$ do peso corporal inicial vs. $4,3 \pm 0,43\%$ no grupo placebo ($p < 0,001$) associada a redução significativa nos valores da HbA1c ($p < 0,001$) e da GJ ($p < 0,001$), assim como do colesterol total e LDL-c (ambos $p < 0,001$) TG ($p < 0,05$), apolipoproteína B ($p < 0,001$), relação LDL-c/HDL-c ($p < 0,001$). O benefício adicional do orlistate, em pacientes com DM2 em tratamento com metformina na redução do peso e no controle glicêmico, foi demonstrado por Berne, que avaliou pacientes em uso de apenas metformina ou metformina associada à sulfonilureia, com adição de orlistate 120 mg 3 vezes/dia ou placebo. Todos receberam dieta com restrição calórica moderada e foram estudados por um período de 1 ano, ao final do qual pacientes tratados com orlistate tiveram redução do peso 3 vezes superior aos tratados com placebo ($-5\% \text{ vs. } -1,8\% \text{ } p < 0,0001$). A redução da cintura abdominal também foi mais acentuada no grupo orlistate do que no placebo ($-4,8 \text{ vs. } -2,8 \text{ } p < 0,0022$). Quanto aos parâmetros metabólicos, o tratamento com orlistate trouxe benefícios com redução da HbA1c ($-1,1 \text{ vs. } 0,2\% \text{ } p < 0,0001$), da GJ ($-1,9 \text{ vs. } -0,3 \text{ mmol/L}$), do colesterol total ($-0,2 \text{ vs. } 0,1 \text{ mmol/L} ; p = 0,03$), apolipoproteína B ($-0,008 \text{ vs. } 0,01 \text{ g/L} ; p < 0,0085$), na função das células β e RI ($p < 0,031$ e $p < 0,001$, respectivamente) avaliados pelo HOMA. Pacientes com DM2, que necessitam de tratamento com insulina, constituem maior desafio na condução terapêutica, visto que a perda de peso torna-se mais difícil nestes indivíduos do que nos tratados com

antidiabéticos orais. Com isto há aumento da RI e maior necessidade de insulina exógena para controlar a hiperglicemia. Os benefícios nos parâmetros metabólicos e antropométricos do uso de orlistate no tratamento de pacientes obesos com DM2 tratados com insulina foram demonstrados por Kelly *et al.*, que em estudo multicêntrico, placebo-controlado, duplo-cego observaram que pacientes tratados com insulina, quando tinham orlistate adicionado ao tratamento, ao final de 1 ano, reduziam o peso em $-3,89 \pm 0,3\%$ comparados a redução de $-1,27 \pm 0,3\%$ nos tratados com placebo ($p < 0,001$); a diminuição da HbA1c foi também mais acentuada com orlistate ($-0,62\% \text{ vs. } -0,27\% ; p = 0,002$). Orlistate reduziu significativamente os valores de colesterol total, LDL-c e relação LDL-c/HDL-c ($p = 0,0002$, $p = 0,001$ e $p = 0,01$ respectivamente). A experiência latino-americana com orlistate no tratamento do paciente obeso com diabetes em uso de insulina exógena foi demonstrada em trabalho multicêntrico (10 centros de 5 países da América Latina), em que Halpern *et al.* compararam orlistate 120 mg 3 vezes/dia com placebo e ao final do sexto mês de tratamento o grupo orlistate havia reduzido o seu peso em 4,7%, enquanto a perda no placebo foi de 3,0% ($p = 0,0003$). A melhora no controle glicêmico com orlistate foi evidenciada pela queda em HbA1c ($0,61\% \text{ vs. } 0,22\% ; p = 0,04$), GJ ($p = 0,036$) e pós-prandial ($p = 0,05$) comparado ao placebo.

■ *Sibutramina*

○ Mecanismo de ação

Sibutramina é um inibidor altamente seletivo da recaptação da norepinefrina e da serotonina, e em menor intensidade da dopamina, nas terminações nervosas; foi demonstrada em inúmeros estudos sua capacidade de reduzir a ingestão de alimentos. Estudos de curta e longa duração, controlados com placebo, mostraram que doses de 10 a 20 mg/dia foram capazes de reduzir a ingestão calórica de 16 a 27%. Em animais, esta substância tem mostrado ser capaz de aumentar a termogênese, entretanto, em humanos os resultados são conflitantes.

Levin e Dunn-Meynell, em trabalho experimental, no qual ratos obesos em dieta hipocalórica receberam sibutramina com permissão de alimentação livre (*ad libitum*), puderam observar que a redução da ingestão calórica em animais tratados com sibutramina ocorreu apenas transitoriamente (3 a 4 semanas), com aumento da atividade

do sistema simpático, atenuação do aumento do NPY e diminuição da POMC no núcleo arqueado. Portanto, pelo menos em alguns animais de laboratório em dietas calórico-restritas, o tratamento com sibutramina reduz os mecanismos do SNC envolvidos na homeostase energética para defesa do peso corporal.

○ Efeito na redução do peso

Sibutramina foi aprovada por várias agências reguladoras de saúde de diferentes países, incluindo a brasileira Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), como substância antiobesidade para tratamento a longo prazo. Seu efeito redutor de peso foi e continua sendo avaliado em inúmeros estudos multicêntricos de duração variável (6 a 24 meses).

Bray *et al.*, em estudo de 6 meses de duração, observaram que a perda de peso citada no parágrafo anterior de 5% ocorreu em 67% dos pacientes tratados com sibutramina, enquanto 35% deles tiveram redução do peso acima de 10%. Em estudo de 1 ano conduzido por Smith e Goulder, 56% dos pacientes que usaram sibutramina ao final do estudo haviam perdido $> 5\%$ do peso inicial e, em 30% deles, a perda de peso foi $\geq 10\%$.

Estudo de metanálise realizado por Li *et al.* concluiu que sibutramina associada à mudança no estilo de vida foi mais eficaz do que placebo com mudanças no estilo de vida na promoção da perda de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade. A média de peso perdido com sibutramina foi de 4,5 kg no final de 1 ano de tratamento. Os autores também concluíram que o tratamento com sibutramina causa modestos aumentos na frequência cardíaca e pressão arterial.

Um dos principais estudos mostrando a eficácia da sibutramina na redução e manutenção do peso perdido foi o *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance* (STORM), conduzido por James *et al.*, quando 605 pacientes com obesidade, recrutados de 8 centros europeus foram, por um período de 6 meses, colocados em um tratamento para redução de peso por meio de dieta hipocalórica (déficit calórico de 600 kcal/dia) e sibutramina (10 mg/dia). Os pacientes que ao final do sexto mês conseguiram perder mais que 5% do peso inicial foram randomizados em modelo duplo-cego para 2 grupos: sibutramina 10 mg/dia ou placebo por mais 18 meses; a dose de sibutramina poderia aumentar até 20 mg se houvesse recuperação do

peso perdido. Ao término do 18º mês, 42% do pacientes, no grupo sibutramina, e 58% no grupo placebo haviam abandonado o estudo, e, dos que continuaram, 43%, no grupo sibutramina, mantiveram 80% ou mais do peso originalmente perdido comparados com apenas 16% do grupo placebo ($p < 0,001$), demonstrando assim o papel da sibutramina na manutenção do peso perdido em um programa de emagrecimento.

○ Efeito na redução glicêmica

Vários estudos demonstraram que a melhora do controle glicêmico obtida com o uso de sibutramina em pacientes obesos com DM2 ocorre exclusivamente pela redução do peso, não havendo qualquer evidência de efeitos intrínsecos antidiabéticos desta medicação.

Serrano-Rios *et al.*, em estudo randomizado duplo-cego, analisaram 134 pacientes obesos/com sobrepeso com DM2 com controle metabólico estável e em uso crônico de sulfonilureias, divididos em grupo placebo e sibutramina 15 mg/dia durante 6 meses. Ao final do estudo, a perda de peso foi 2 vezes maior nos pacientes tratados com sibutramina ($-4,5$ vs. $1,7$ kg; $p < 0,001$) e a redução da hemoglobina glicada foi proporcional à queda do peso corporal nos 2 grupos: sibutramina e placebo ($0,78$ vs. $0,73\%$, $p = 0,84$) e melhorias substanciais na HbA1c ocorreram apenas nos pacientes que perderam acima de 10% do peso corporal inicial.

Sánchez-Reis *et al.* estudaram o efeito da sibutramina 15 mg/dia comparada com placebo por um período de 12 meses em pacientes hispânicos obesos com DM2, em uso crônico de glibenclamida, e, ao final do estudo, observaram que a melhora do controle glicêmico (GJ e HbA1c) ocorreu nos pacientes que perderam peso de maneira significativa.

A associação da sibutramina em pacientes com DM2 usando a substância tem mostrado benefícios adicionais na redução do peso e no controle glicêmico. McNulty e Williams, em estudo prospectivo, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, mostraram que pacientes obesos com DM2, em uso crônico de metformina, quando tiveram sibutramina adicionada ao tratamento, reduziram o peso entre 5,5 kg (sibutramina 15 mg/dia) e 8,0 kg (sibutramina 20 mg/dia) comparado com ganho de 0,2 kg no grupo placebo. Perda de peso igual ou superior a 10% foi obtida em 14% e 27% dos indivíduos tratados com sibutramina 15 mg/dia e 20 mg/dia, respectivamente, mas

em nenhum dos pacientes tratados com placebo. Deve ser ressaltado que a melhora do controle glicêmico foi diretamente proporcional à diminuição do peso e que ela ocorreu apenas nos pacientes que perderam 10% ou mais do peso corporal inicial. HDL-c aumentou levemente somente nos pacientes que usaram sibutramina na dose de 20 mg/dia, enquanto os valores de TG diminuíram com ambas as doses.

Outros dois estudos mostraram significativas reduções nos valores de HbA1c e glicemias de jejum nos pacientes tratados com sibutramina, mas sempre proporcionais à quantidade de peso perdida. No estudo de Fujioka *et al.*, a perda de peso chegou a -4,3 kg (4,3%) nos pacientes tratados com placebo comparada com -0,3 kg (0,3%) naqueles tratados com placebo, enquanto a HbA1c reduziu 1,67% com sibutramina *versus* 0,53 com placebo. Vettor *et al.*, em metanálise de 8 estudos em pacientes com DM2 tratados com sibutramina, registraram alterações no peso corporal, cintura abdominal, GJ, HbA1c, TG e sibutramina, todas favoráveis à sibutramina. A perda de peso foi de 5,53 kg \pm 2,2 kg para os tratados com sibutramina e 0,90 \pm 0,17 aos tratados com placebo. Outros benefícios notados foram a redução nos valores plasmáticos de TG e o aumento do HDL-c; as mudanças nos níveis de LDL-c não foram significativas. A frequência cardíaca e a PA diastólica aumentaram significativamente com o uso de sibutramina, enquanto a sistólica permaneceu inalterada.

○ Estudo SCOUT

O estudo *Sibutramine Cardiovascular OUTcomes* (SCOUT) foi desenhado para se tornar o primeiro estudo a avaliar o impacto do controle do peso, a longo prazo, na redução do risco de DCV. Mais de 5 mil pacientes obesos com risco de DCV foram recrutados desde o início da abertura deste estudo multicêntrico, em fevereiro de 2003, duplo-cego, controlado por meio de placebo. Após a apresentação dos primeiros resultados foi demonstrado que, apesar da redução significativa do peso e de outros parâmetros metabólicos houve aumento significativo de óbitos e eventos cardiovasculares (11,4%) no grupo sibutramina quando comparada ao placebo. Desse modo, a comercialização deste produto foi proibida pela Agência Europeia de Medicamentos, em todos os países europeus; enquanto a Anvisa, no Brasil e a FDA nos EUA mudaram a bula do produto afirmando que é contraindicada em pacientes portadores de DCV conhecida ou suspeita.

Medicamentos off label no tratamento da obesidade

► Naltrexona/bupropiona (Contrave®)

Naltrexona é um antagonista do receptor de opioide utilizado para o tratamento de dependência ao álcool e narcóticos, enquanto a bupropiona é um inibidor da recaptação de dopamina e epinefrina prescrito como antidepressivo e terapia antitabágica. Em combinação, os referidos agentes estimulam a produção neuronal de própiomelanocortina (POMC) com efeito inibitório na compulsão alimentar. Esta combinação, na proporção de 8 mg/90 mg, aprovada nos EUA, pode trazer reduções significativas do peso corporal ($> 5\%$) com consequente melhora no controle glicêmico. A dose inicial preconizada é de 1 comprimido pela manhã e, em 1 semana, adiciona-se o segundo comprimido antes do jantar, observando que é possível o aumento da dose, semanalmente, até o máximo de dois comprimidos, 2 vezes/dia. Atualmente estão em andamento ensaios clínicos da combinação naltrexona/bupropiona, ambas de liberação lenta (SR), nas doses fixas de 32 mg de naltrexona e 360 mg de bupropiona. No Brasil, estas duas substâncias não estão disponíveis em combinação, mas o comprimido de naltrexona (Revia®) está disponível na formulação de 50 mg enquanto o da bupropiona nas de 150 e 300 mg. Apesar dos benefícios na redução de peso ($> 5\%$ do peso inicial) e de vários fatores de risco (pressão arterial, lipídios e glicemia), os efeitos dessa associação medicamentosa na morbimortalidade cardiovascular ainda não foram estabelecidos. Quatro estudos multicêntricos, duplos-cegos, placebo-controlados, com 56 semanas de duração, em pacientes obesos (*Contrave Obesity Research* ou COR-I, COR-II, COR-BMOD e COR-Diabetes) foram conduzidos para avaliar os efeitos de naltrexona/bupropiona associadas a modificações do estilo de vida em 4.536 pacientes randomizados para substância ativa em 3 apresentações (bupropiona 400 mg + naltrexona 16, 32 e 48 mg) ou placebo. Os 3 primeiros estudos recrutaram pacientes com obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou sobrepeso (IMC entre 27 e 30 kg/m^2) com pelo menos uma comorbidade (hipertensão ou dislipidemia) enquanto no COR-Diabetes participaram pacientes com $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ com diabetes tipo 2 com ou sem hipertensão e/ou dislipidemia. Os objetivos primários destes estudos foram a determinação da quantidade de peso perdido e da proporção de pacientes que tiveram redução de peso maior de 5% do peso ao início do estudo. No

COR-I a perda de peso foi de 3,7% e 4,8% para as combinações com naltrexona 16 mg e 32 mg, respectivamente; os resultados do COR-II foram semelhantes aos do COR-I. A proporção de pacientes com $\geq 5\%$ de redução do peso inicial comparada com o placebo também foi semelhante nos dois estudos: COR-I 48 vs. 16%, COR-II 56 vs. 17%. Outro estudo denominado LIGHT – em andamento – avalia a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com sobrepeso ou obesos, com importantes fatores de risco cardiovascular, em uso da associação naltrexona/bupropiona.

Lorcassserina

Agente serotoninérgico, com mecanismo de ação semelhante ao da sibutramina, aprovado nos EUA para o tratamento de obesidade e IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ e uma comorbidade (diabetes, hipertensão ou dislipidemia), porém sua prescrição ainda não foi liberada no Brasil.

► Fentermina e topiramato

Fentermina é uma substância catecolaminérgica que aumenta a liberação de norepinefrina no SNC, com importante ação anorexígena com redução de peso inicial entre 5 e 15%, entretanto com frequentes efeitos colaterais tais como cefaleias, tremores, taquicardia, irritabilidade, insônias etc. Embora aprovado nos EUA desde 1958, este medicamento não tem seu uso permitido no nosso país. Topiramato é uma substância aprovada para o tratamento de epilepsia e atualmente é prescrita com frequência na profilaxia de enxaquecas. O seu efeito na redução de peso já é há muitos anos conhecido por estudos da neurologia. A eficácia do medicamento na perda de peso é dose-dependente, com efeito máximo com doses de 200 mg/dia, entretanto efeitos colaterais como parestesias, alterações na memória e da concentração diminuem seu uso na clínica diária. Seu efeito anorexígeno é pouco compreendido e parece não ter relação com o mecanismo antiepileptico que ocorre pelo bloqueio dos canais de sódio e cálcio, aumentando a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA). A combinação da fentermina e do topiramato em doses reduzidas mostrou efeito sinérgico na perda de peso com redução dos seus efeitos colaterais. O estudo CONQUER avaliou 2.481 pacientes com IMC entre 27 e 45 kg/m² com duas ou mais comorbidades, comparando as combinações fentermina 7,5 mg + topiramato SR 46 mg, fentermina 15 mg +

topiramato SR 92 e placebo com perda de peso de 10,4, 8,4 e 1,8%, respectivamente, ao final do estudo. Houve também redução significativa da cintura abdominal, dos níveis pressóricos sistólicos, diastólicos, colesterol e triglicerídios. Nos pacientes com DM2 houve melhora significativa nos valores das glicemias plasmáticas e HbA1c com ambas dosagens. A formulação está disponível nos EUA com o nome de Qsymia®.

Medicamentos frequentemente utilizados em pacientes com diabetes tipo 2 obesos |An Endocrine Society Clinical Practice Guideline January 2015

- No tratamento da hipertensão arterial recomendam-se, como agentes anti-hipertensivos de primeira linha, os inibidores de ECA (enzima de conversão da angiotensina) ou os BRA (bloqueadores dos receptores de canal de cálcio) que não são associados a ganho de peso nem a aumento da resistência insulínica. Adiciona-se o fato de que um dos principais fatores contribuintes à gênese da hipertensão arterial no paciente obeso é a hiperativação do sistema renina-angiotensina. Bloqueadores de canal de cálcio também podem ser utilizados no tratamento da hipertensão do obeso com diabetes, visto que não causam aumento de peso e têm efeito neutro nos lipídios séricos. Sharma *et al.* demonstraram, em um estudo de metanálise de ensaios clínicos com diferentes classes de anti-hipertensivos, aumento de 1,2 kg no grupo que usava betabloqueadores, quando comparado com o grupo-controle. O estudo GEMINI comparou pacientes tratados com metoprolol com os que usavam carvedilol e observou ganho de 1,19 kg no grupo metoprolol sugerindo, portanto, que o ganho de peso pode não ser um efeito de classe dos bloqueadores beta-adrenérgicos
- Quando forem considerados antidepressivos no tratamento do paciente sobrepeso ou obeso com diabetes, deve-se considerar que estes agentes farmacológicos podem ter significativo efeito no padrão alimentar, peso corporal e controle metabólico, incluindo o glicêmico. Dos medicamentos inibidores da recaptação da serotonina, paroxetina parece ser o que mais induz ganho de peso, enquanto fluoxetina e sertralina se associam a leve perda de peso na fase aguda do tratamento com estabilização ao longo da terapia. Entre os tricíclicos amitriptilina é o que mais favorece o ganho de peso, seguida da nortriptilina. O uso da mirtazapina,

antidepressivo com mecanismo serotoninérgico e noradrenérgico, está relacionado com importante aumento do apetite e consequente ganho de peso, sendo frequentemente utilizado na clínica psiquiátrica em pacientes anoréticos e deprimidos, principalmente idosos. Os seguintes medicamentos podem ter discreto aumento do peso a longo prazo: venlafaxina e duloxetina, ambos inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina. São considerados ter efeito neutro no apetite e peso corporal: citalopram e escitalopram

- O uso de medicamentos antipsicóticos constitui sério problema no tratamento de pacientes com propósito de reduzir o peso, visto que a maioria da nova classe destes medicamentos apresenta o ganho de peso como importante efeito colateral. Henderson *et al.* demonstraram que ganho de peso associado ao uso de clozapina foi relacionado com aumento de triglicerídios e aumento de 37% na incidência de DM2 durante o período 5 anos de observação. Estudo de 5 antipsicóticos mostrou c ganho de peso acima de 7% do peso inicial que ocorreu em 30% dos pacientes em uso de olanzapina, 16% em quetiapina, 14% em risperidona, 12% para ferenazina e 7% para os que tomavam ziprasidona. Allison e Casey registraram que houve perda de peso associado à melhora nos perfis lipídicos e glicêmicos nos pacientes que tiveram seu tratamento mudado de olanzapina para ziprasidona. Outro estudo a curto prazo (6 semanas), multicêntrico, duplo-cego, conduzido por Simpson *et al.* (2004), demonstrou que pacientes tratados com olanzapina ganharam em média 3,6 kg, comparados com 1,0 kg ganho pelos pacientes que receberam ziprasidona. Estes dados foram replicados pelo autor em outro estudo de seis meses. Maayan *et al.*, em revisão sistemática de 34 ensaios terapêuticos em crianças e adolescentes com transtornos psicóticos e bipolares tratados com diferentes antipsicóticos, nos quais foram analisados ganho de peso e parâmetros metabólicos, constataram que no grupo olanzapina o aumento do peso corporal em relação ao inicial variou entre 3,8 e 16,2 kg, enquanto com a clozapina entre 0,9 e 9,5 kg, com risperidona 1,9 e 7,2 kg, com quetiapina 2,3 e 6,1 kg e entre 0 e 4,4 kg nos que usaram aripiprazol.

Bibliografia recomendada

Aas AM, Seljeflotction I, Torjesen PA, Diep LM & al. Blood glucose lowering by means of lifestyle intervention has different effects on adipokine as compared with

- insulin treatment in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49(5): 872-80.
- Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011;32:515-31.
- Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 7):22-31.
- Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA & al. Mealtime treatment with insulin analog improves posprandial hyperglycemia and hypoglycaemia in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1997; 157:1249-55.
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME & al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(2).
- Bagg W, Plank L, Gambe D, Drury P et al. The effects of intensive glycaemic control on body composition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2001; 3:410-16.
- Bain SC. The clinical development program of lixisenatide: a once-daily glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Diabetes Ther*. 2014;367-83.
- Barkeling B, Elfag K, Rooth P, Rossner S. Short-term effects of sibutramine (Reductil on appetite and eating behavior and the long-term therapeutic outcome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27:693-700.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M & al. The adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001; 7(8):947-53.
- Berger J, Moller DE. The mechanism of action of PPARs. *Annu Rev Med*. 2002; 53:409-35.
- Berne C. Orlistat Swedish Type 2 diabetes Group. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med*. 2005; 22(5): 612-8.
- Bosi E, Lucotti P, Setola Eet al. Incretin-based therapies in type 2 diabetes: a review of clinical results. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 82S:S102-7.
- Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL et al. Sibutramine produce dose-related weight loss. *Obes Res*. 1999; 7:189-98.
- Brito MG. Glitazones and the metabolic syndrome: mechanism of action pathophysiology and therapeutic indications. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50:271-80.
- Brun RP, Tontonoz P, Forman BM et al. Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms. *Genes Dev*. 1996; 10: 974-84.
- Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS & al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients either

- type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(11):2628-35.
- Carver C. Insulin treatment and the problem of weight gain in type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2006; 32(6): 910-17.
- Chawla A, Reppa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science*. 2001; 294: 1866-70.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M *et al*. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The Stop NIDDM trial. *JAMA*. 2003; 290:486-94.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M *et al*. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus. The Stop NIDDM randomized trial. *Lancet*. 2002; 359: 2072-7.
- Cigolini M, Tonoli M, Borgato L, Frigotto L, Manzatto F, Zeminian *Set al*. Expression of plasminogen activator inhibitor in human adipose tissue: a role for TNF α . *Atherosclerosis*. 1999; 143: 81-90.
- Coniff R, Shapiro J, Robbins D, Kleinfield R *et al*. Reduction of glycosylated haemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1995; 18: 817-24.
- Cusi K, De Fronzo R. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1998; 6: 89-131.
- Damcii T, Yalin S, Blaci H, Osar Z *et al*. Orlistat augments posprandial increases in glucagon like-peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004; 27: 10077-80.
- Davidson MH, Hauptam J, DiGirolamo M, Foreyt JP *et al*. Weight control and risk factors reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *J Am Med Assos*. 1999; 281: 235-343.
- de Boer H, Jansen M, Koerts J, Verschoor L. Prevention of weight gain in type 2 diabetes requiring insulin treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2004 Mar; 6(2):114-9.
- DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 1995; 333:541-49.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD *et al*. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(5):1092-100.
- DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
- DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:5-14.
- DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula *Set al*. Characterization of renal glucose

reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36:3169-176.

Delarue J, Mgnan C. Free fat acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Meta Care*. 2007; 10(2): 142-8.

De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S & al. Insulin detemir used in a basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7:73-82.

Delgado H, Lehmann T, Bobbionei-Harsch E, Ybarra J. Golay: acarbose improve indirectly both insulin resistance and insulin secretion in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2002; 28:195-200.

Desbriere R, Vuaroqueaux V, Achard V, Boullu-Ciocca S et al. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 mRNA is increased in both visceral and subcutaneous adipose tissue of obese patients. *Obesity*. 2006; 14(5):794-8.

Edelman SV, Henry RR. Insulin therapy for normalizing glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes: applications, benefits and risks. *Diabetes Rev*. 1995; 3:308-34.

Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM & al. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2000; 2:105-12.

Finer N, James WP, Kopelman PG, Lean ME, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Intern J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(3):306-13.

Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA & al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2000; 2:175-87.

Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K & al. Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307(5708):426-30.

Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJ, Kushner RF, Rueger M, Dvorak RV, Troupin B. Weight-loss therapy in type 2 diabetes: effects of phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care*. 2014; 37(12):3309-16.

Goedecke JH, Barsdorf M, Belglinger C, Levitt NS, Lambert EV. Effects of a lipase inhibitor (Orlistat) on cholecystokinin and appetite in response to a high-fat-meal. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27:14798-85.

Golay A. Metformin and body weight. *Int J. Obes* 2008; 32: 61-72.

Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med*. 1998; 49:235-61.

- Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT *et al.* Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2003; 5(3):180-8.
- Halpern B, Mancini MC, Halpern A. Brown adipose tissue: what have we learned since its recent identification in human adults. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; 58(9):889-99.
- Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald LA, Astrup A. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68:1180-6.
- Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev.* 2009 Jun; 22(1):93-108.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005 Oct 18; 143(8):559-69.
- Henderson DC, Cagliero E, Gray C *et al.* Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry.* 2000; 157:975-81.
- Herman LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellström T *et al.* Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea alone and in various combinations: a double-blinded controlled study. *Diabetes Care.* 1994; 17:1110-9.
- Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP *et al.* Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med.* 2000; 160:1321-6.
- Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K *et al.* Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69:1108-16.
- Hollander P, Dahong Y, Chou H. Low-dose rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1284-90.
- Hollander P, Pi SX, Coniff R. Acarbose in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1997; 20: 248-54.
- Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D *et al.* Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1 year randomized double-blind study. *Diabetes Care.* 1998; 21: 1288-94.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS *et al.* RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet.* 2009 Jun 20; 373(9681):2125-35.
- Hwang JH, Pan JW, Heydary S, Hetherington HP, Stein DT. Regional differences in

intramyocellular lipids in humans observed by *in vivo* 1 H-MR spectroscopic imaging. *J Appl Physiol.* 2001; 90(4): 1267-74.

James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J *et al.* Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet.* 2000;356(9248):2119-25.

Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A *et al.* LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(12):1163-72.

Kelly D, Bray G, Pi-Snyer FX, Klein S *et al.* Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1033-41.

Kelsey MM, Geffner ME, Guandalini C, Pyle L *et al.* White NH; for the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study Group. *Pediatr Diabetes.* 2015 Feb 17. doi: 10.1111/pedi.12264. [Epub ahead of print.]

Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhung D *et al.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. *Diabetes Care.* 2005; 28(5):1083-91.

Kersten KS. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep.* 2001; 2:282-86.

Khan SE, Haffner SM, Heise MA, Hermon W *et al.* ADOPT Study Group: Glycemic Durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427-43.

Khan SE, Haffner SM, Viberti G, Herman WH *et al.* Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group Rosiglitazone decreases C-Reactive protein to a greater extent relative to glyburide and metformin over 4 years despite greater weight gain: observations from a Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care.* 2010; 33(1):177-83.

Khan SE, Haffner SM, Viberti G, Herman WH *et al.* Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Group Study. *Diabetes Care.* 2010; 33(1):177-83.

Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X *et al.* Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(1): 275-86.

Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF *et al.* Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl Med.* 2002; 346:393-403.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF *et al.* DM for The Diabetes

- Prevention Program Research Group Reduction in the Incidence of Type 2. Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346:393-403.
- Larsen TM, Toubro S, Astrup A. PPAR agonist in the treatment of type 2 diabetes is increased fatness comensurate with long term efficacy? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 20: 723-4.
- Lebovitz HE. Stepwise and combination drug therapy for the treatment of NIDDM Diabetes Care. 1994; 17:1542-4.
- Lerário AC. Tratamento do diabetes mellitus tipo 2: acarbose. In: Lyra R, Cavalcanti N. *Diabetes mellitus.* 2 ed. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2009; 347-52.
- Levin BE, Dunn-Meynell AA. Sibutramine alters the central mechanisms regulating the defended body weight in diet-induced obese rats. *Am J Physiol.* 2000; 279: R2222-28.
- Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W *et al.* Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005; 142(7):532-46.
- Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M *et al.* The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3 year study results on diet and physical activity. *Diabetes Care.* 2003; 26:3230-6.
- Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA *et al.* Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11; 369(2):145-54.
- Lyra R, Lins D. Tratamento do diabetes mellitus tipo 2: tiazolidinedionas. In: Lyra R, Cavalcanti N. *Diabetes mellitus.* 2 ed. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2009; 1: 359-78.
- Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011;21:517-35.
- Manrique C, Whaley-Connell A, Sowers JR. Nebivolol in obese and non-obese hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009; 11:309-15.
- Mateos JL, Wajchenberg BL. Liraglutide: new results in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs Today (Barc).* 2012; 48 Suppl B:1-17.
- McNulty S, Yr E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care.* 2003; 26:125-32.
- Messerli FH, Bell DS, Fonseca V *et al.* Body weight changes with β -blocker use: results from GEMINI. *Am J Med.* 2007;120: 610-5.
- Michalik L, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator activated receptors beta/delta: emerging roles for a previously neglected third family member. *Curr Opin*

- Lipidol. 2003; 14:129-35.
- Miyazaki Y, Glass L, Triplitt *et al*. Effects of rosiglitazone on glucose and nonesterified fatty acid metabolism in type 2 diabetic patients. Diabetologia 2001; 44: 2210-9.
- Moon B, Kawan JJ, Duddy N, Sweeney G, Begun N. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 for translocation. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003; 285(1): E106-15.
- Morton NM, Seckl JR. 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. Front Horm Res. 2008; 36:146-64.
- Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP *et al*. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. J Clin Invest. 2004; 114(2): 232-9.
- Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:34-42.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E *et al*. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2008; 31:173-5.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB *et al*. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. Diabetes Obes Metab 2013;15(3):204-12.
- Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V *et al*. Thiazolidinedione use, fluid retention and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation. 2003; 108:2941-8.
- Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose cotransport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2010;70:377-85.
- Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Arch Intern Med. 2010 Jul 26; 170(14):1191-201.
- Nolan JJ, Ludvik B, Beerdse P, Joyce M *et al*. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. N Engl J Med. 1994 331:1188-3.
- Nolte RT, Wisely GB, Westin S *et al*. Ligand binding and coactivator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma. Nature. 1998; 395: 137-43.
- Nutt DJ. Tolerability and safety aspects of mirtazapine. Hum Psychopharmacol 2002;17(suppl 1):S37-S41.
- O'Donovan D, Feinle-Bisset C, Wishart J, Horowitz M. Lipase inhibition attenuates th

acute inhibitory effects of oral fat on food intake in healthy subjects. Br. J Nutr. 2003; 90:849-52.

Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX & al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 2003; 20: 537-44.

Pei Z. From the bench to the bedside: dipeptidyl-peptidase inhibitors a new class of oral antihiperglycemic agents. Curr Opin Drug Discov Devel. 2008; 11 (4):512-32.

Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A / Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 2001 Feb; 24(2):308-15. Erratum in: Diabetes Care 2001 May; 24(5):973.

Phillips RA, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB & al. GEMINI Investigators Demographic analyses of the effects of carvedilol vs metoprolol on glycemic control and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes and hypertension in the Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedild-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) study. J Cardiometab Syndr. 2008; 3(4): 211-7.

Polidori D, Sha S, Mudaliar S & al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care 2013;36:2154-61.

Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti I. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. J Clin Invest. 2003; 111(2):225-30.

Rajala MW, Scherer PE. The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis inflammation and atherosclerosis. Neuroendocrinol. 2003; 144 (9):3765-73.

Raskin P, Rendell M, Riddle M, Doe JF & al. For rosiglitazone therapy in patients inadequately controlled insulin the Rosiglitazone Clinical Trial Study Group. A randomized trial of treated type 2 diabetes. 2001; 24 (7): 1226-32.

Riddle MC, Henry RR, Poon TH, Zhang B & al. Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sulphonylureas with or without metformin. Diabetes Metab Res Rev. 2006; 22(6): 483-91.

Ritchter B, Bandeira-Echtler E, Bererhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl-peptidase-4 (DPI 4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Collaboration. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (2): CD006739.

Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in nondieting women with obesity. Obes Res. 1998; 6: 1-11.

- Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, Brazinsky SA *et al.* Repaglinide versus Nateglinide Comparison Study Group. Repaglinide vs nateglinide monotherapy: a randomized multicenter study. *Diabetes Care*. 2004; 27:1265-70.
- Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD *et al.* Basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes: a 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2001; 24:631-6.
- Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A *et al.* Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:1154-60.
- Rosenzweig-Lipson S, Beyer CE, Hughes ZA *et al.* Differentiating antidepressants of the future: efficacy and safety. *Pharmacol Ther*. 2007;113:134-53.
- Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinder AE, Noseda G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res*. 2000; 8(1):49-61.
- Ruan H, Hacohen N, Golub TR, Van Parijs L, Lodish HF. Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocyte: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes*. 2002; 51(5):1319-36.
- Rubin RR, Wadden TA, Bahnsen JL, Blackburn GL *et al.* Look AHEAD Research Group. Impact of intensive lifestyle intervention on depression and health-related quality of life in type 2 diabetes: the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(6):1544-53.
- Salzman A, Phillips LS, Grunberger C, Miller E *et al.* EB and Twice daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24:308-15.
- Sánchez-Reyes L, Fanghanel G, Yamamoto J, Martínez-Rivas L, Campos-Franco F, Berber A. Use of sibutramine in overweight adult Hispanic patients with type 2 diabetes mellitus: a 12 month, randomized, Double-blind, placebo-controlled clinical Trial. *Clin Ther*. 2004; 26:1427-35.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr *et al.* Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000; 404:661-71.
- Seagle HM, Bessesen DH, Hill JO. Effects of sibutramine on resting metabolic rate and weight loss in overweight women. *Obes Res*. 1998; 6:115-21.
- Serrano-Rios M, Melchionda N, Moreeno-Carretero E. Role of sibutramine in the treatment of obese type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. *Diabetes Med*. 2002; 19:119.

- Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1259-72.
- Sharma AM, Pischedlo T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: β -adrenergic receptors blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension*. 2001;37:250-4.
- Simpson GM, Weiden P, Pigott T, Murray S, Siu CO, Romano SJ. Six-month, blinded multicenter continuation study of ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005 Aug; 162(8):1535-8.
- Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized, controlled double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Oct; 161(10):1837-47.
- Smith IG, Goulder MA. On behalf of the members of the sibutramine clinical trial 104' team. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract*. 2001; 50:505-12.
- Sjostrom CD, Peltonen N, Wedel H, Sjostrom L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension*. 2000; 36:20-5.
- Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients: European Multicenter Orlistat Study Group. *Lancet*. 1998; 352:167-72.
- Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)*, 2008; S93-97.
- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013; 219-34.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409(6818):307-12.
- Stimson RH, Walker BR. Glucocorticoids and 11 beta hydroxysteroids dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol*. 2007; 32(3):141-59.
- Strachan MW, Ewing FM, Frier MB et al. Food cravings during acute hypoglycaemias in adults with type 1 diabetes. *Physiol Behav*. 2004. 80:675-82.
- Straznicky NE, Lambert GW, Lambert EA. Neuroadrenergic dysfunction in obesity: a overview of the effects of weight loss. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21(1):21-30.
- Straznicky NE, Lambert GW, McGraner MT, Masuo K et al. Weight loss may reverse blunted sympathetic neural responsiveness to glucose ingestion in obese subjects with metabolic syndrome. *Diabetes*. 2009; 58(5):1126-32.
- Sutter SL, Nolan JJ, Wallace P, Gumbiner B, Olefsky JM. Metabolic effects of new oral

- hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care*. 1992; 15:193-203.
- Tan MH, Galtzer B, Johns D, Kilmore KJ. Pioglitazone as monotherapy or in combination with sulfonylurea or metformin enhances insulin sensitivity (HOMA – S or QUICKI) in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:723-4.
- The DCCT Research Group: Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes Care*. 1988; 11: 567-73.
- The DPP Research Group 10 year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009; 374(9702): 1677-86.
- The TODAY Study Group. Design of a family-based lifestyle intervention for youth with type 2 diabetes: The TODAY study. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(2):217.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, and Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; 27: 155-61.
- Tryggestad JB, Willi SM. Complications and comorbidities of T2DM in adolescents findings from the TODAY clinical trial. *J Diabetes Complications*. 2015; 29(2):307-12.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT & al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med*. 2001; 344: 1343-50.
- Uçkaya G, Karadurmus N, Kutlu O, Corakçı A & al. Adipose tissue 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose 6 phosphate dehydrogenase gene expression are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 82 (Suppl 2): S135-140.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352:854-65.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risks of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352; 837-53.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med*. 1998; 128:165-75.
- Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH & al. [alpha] Glucosidase Inhibitors for Patients With Type 2 Diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005; 28: 154-63.

- Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care*. 2005; 28:942-9.
- Vosper H, Patel L, Graham TL, Khoudoli GA & al. The peroxisome proliferator-activated receptor delta promotes lipid accumulation in human macrophages. *J Biol Chem*. 2001; 276:44258-65.
- Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA et al. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action and insulin secretion. *Obes Res*. 2001; 9(7):414-17.
- Weber E, Stack J, Pollock BGet al. Weight change in older depressed patients during acute pharmacotherapy with paroxetine and nortriptyline: a double-blind randomized trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000;8:245-50.
- Wilding JP. The importance of free fatty acids in the development of Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2007; 24(9):934-45.
- Williamson DA, Stewart TM. Behavior and lifestyle: approaches to treatment of obesity. *J La State Med Soc*. 2005; S-50-57.
- Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 1499-504.
- Wing LM, Reid CM, Ryan Pet al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*.2003;348:583-92.
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate anti diabetic metabolic effects. *Nature*. 2003; 423(694):762-9.
- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S & al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(8):3815-9.
- Zhang XY, Du JL, Jia UJ, Bai R & al. Primary preventive effects of metformin upon atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus (Article in Chinese). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009; 89(30):2134-37.
- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001; 108 (8):1167-74.
- Zinman B, Hoogwerf BJ, Garcia SD, Milton DR & al. The effects of adding exenatide to thiazolidinedione in sub optimally controlled type 2 diabetes. a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146 (7):477-85.

Tratamento Farmacológico do Diabetes Mellitus Tipo 2 na Obesidade

Márcia Silva Queiroz, Alexandre S. Raposo do Amaral e Márcia Nery

Introdução

Nos últimos anos, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) tem sido considerado uma doença com múltiplos componentes envolvidos em sua fisiopatologia, como graus variáveis de deficiência secretória e resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina. Além disso, tem estado associado à desregulação da secreção de vários outros hormônios, dentre eles, amilina, glucagon, peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e polipeptídio insulinotrópico glicose-dependente (GIP). E sabe-se que distúrbios relacionados com a excreção renal do excesso de glicose, o aumento da glicogênese hepática, o incremento na lipólise e a disfunção de neurotransmissores resultantes da resistência à insulina (RI) no tecido adiposo e no cérebro, respectivamente, são expressos em maior magnitude nos fenótipos de sobrepeso ou obesidade, especialmente quando há aumento do tecido adiposo visceral. Dessa maneira, o tratamento do DM2 envolve o uso de várias medicações para corrigir os múltiplos defeitos fisiopatológicos. Todas as outras doenças associadas ao diabetes *mellitus* (DM), como hipertensão (HA) e dislipidemia, também devem ser tratadas agressivamente, com o intuito de diminuir o risco cardiovascular e a progressão das complicações relacionadas com o diabetes.

Convém enfatizar que sobrepeso e obesidade são fatores de risco independentes para as doenças cardiovasculares (DCV), e mais de 80% dos diabéticos tipo 2 estão acima do peso adequado. Portanto, mudanças de hábitos de vida, incluindo orientação

nutricional e prática de atividade física regular, devem ser enfatizadas em toda consulta médica. Neste capítulo, discutiremos as medicações disponíveis para o tratamento da hiperglicemia no portador de diabetes tipo 2, abordando possíveis benefícios dos sensibilizadores de insulina e incretimiméticos na regulação metabólica, além do papel dos secretagogos de insulina, dos glicosúricos e da própria insulina na obtenção do controle glicêmico neste perfil de pacientes.

Tratamento do diabetes

De modo geral, o tratamento do diabetes tem como objetivo restaurar a homeostase ao manter os valores glicêmicos o mais próximo possível dos limites estabelecidos como normais, sem hipoglicemias, a fim de evitar o surgimento ou a evolução das complicações crônicas macro e microvasculares relacionadas com a hiperglicemia mantida.

Estudos clássicos demonstraram o impacto entre o controle glicêmico intensivo no DM2 e a redução, progressão e prevenção de complicações microvasculares, sem aumento da mortalidade, e a longo prazo, reduzindo a mortalidade cardiovascular. Outros 3 grandes estudos desenhados para avaliar o impacto do controle glicêmico ainda mais rígido sobre o risco cardiovascular em indivíduos com DM2 de longa duração não conseguiram mostrar redução significativa de DCV com o controle glicêmico intensivo, mas observaram correlação entre o risco de DCV, a duração do diabetes e as comorbidades. Ou seja, portadores de diabetes há menos de 15 anos foram mais beneficiados com o tratamento intensivo, enquanto o risco de eventos cardiovasculares dobrou naqueles com diabetes há mais de 21 anos. Não há dúvidas quanto à necessidade e à importância do controle glicêmico para promoção de saúde e qualidade de vida do portador de diabetes. Discute-se, com base nas evidências atuais, quão rigoroso deve ser este controle e quais são seus riscos potenciais, principalmente os ligados à hipoglicemia (Tabela 72.1).

Sem dúvida, com o passar dos anos, a maioria dos pacientes não consegue atingir a normoglicemia sem o uso de medicações orais e o tratamento do DM2 torna-se progressivamente mais complexo, com uma parcela dos pacientes evoluindo com a necessidade de terapia combinada de fármacos com diferentes perfis de ação e insulina. Esta necessidade de terapia escalonada reflete a perda gradual da função das células β

pancreáticas.

A escolha da melhor opção terapêutica deve ser baseada na eficácia, disponibilidade, custo, segurança, tolerabilidade e conveniência posológica. Além disso, a prescrição inicial irá considerar o provável estágio da disfunção pancreática, a capacidade do fármaco de reverter o descontrole glicêmico, possíveis efeitos colaterais e interações medicamentosas. Os fármacos que atuam melhorando a sensibilidade ou potencializando a ação da insulina são a primeira linha de tratamento para pacientes diabéticos obesos, sendo os secretagogos e a própria insulina reservados para pacientes com hiperglicemias mais acentuada ou em estágios finais da evolução da doença, em que a secreção está claramente prejudicada. Até o momento, nenhuma das classes de antidiabéticos orais disponíveis mostrou-se particularmente eficaz em diminuir a incidência de uma ou outra complicações crônicas específicas. Na busca por melhores resultados e prescrições individualizadas, estudos em farmacogenômica têm procurado associar padrões genéticos às variações individuais de eficácia medicamentosa. Apesar de promissores, esses dados ainda não estão disponíveis na prática clínica diária e grandes estudos clínicos, em diferentes populações e grupos étnicos, são necessários para avaliar a interação de fármacos e genes.

Tabela 72.1 Metas laboratoriais para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2.

Parâmetro	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
Hemoglobina glicada	Em torno de 7% em adultos entre 7,5 e 8,5% em idosos, de acordo com o estado de saúde	As metas devem ser individualizadas de acordo com: duração do diabetes, idade/expectativa de vida, comorbidades, doença cardiovascular, complicações microvasculares, hipoglicemia não percebida
Glicemia de jejum	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl
Glicemia pré-prandial	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl
Glicemia pós-prandial	< 160 mg/dl	< 180 mg/dl

Fonte: Adaptada de American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014

Uma questão particularmente difícil é ponderar o momento adequado de iniciar insulina ou seus secretagogos. Frequentemente observamos controles glicêmicos inaceitáveis em portadores de DM2 em uso de sensibilizadores de insulina. Isto poderia sinalizar a falência da célula β , mas, na verdade, muitas vezes reflete a falta de adesão à dieta, como evidenciado durante internação hospitalar ou períodos com alimentação controlada. Por outro lado, manter a hiperglicemia sob alegação que, do ponto de vista fisiológico, não há necessidade de fármacos que aumentem a secreção de insulina não parece lógico. Nesse caso, a política de redução de danos parece apropriada: ainda que aumentem a insulinemia e promovam ganho de peso, a insulina ou seus secretores diminuem as concentrações glicêmicas, melhoram a glicotoxicidade e reduzem as complicações decorrentes da hiperglicemia.

Como o objetivo deste capítulo é abordar o tratamento do DM em indivíduos com sobre peso ou obesos, situação na qual a resistência à insulina é chave na fisiopatologia, as medicações atualmente disponíveis serão analisadas por classe terapêutica, iniciando por aquelas que evidentemente atuam na resistência à insulina, ou promovem menor ganho de peso.

► Sensibilizadores da ação insulínica

■ Biguanidas

As biguanidas surgiram no final da década de 1950, com a metformina e a fenformina. Posteriormente, a fenformina foi descontinuada pela incidência de acidose lática. Atualmente, a metformina é a única representante disponível desta classe terapêutica, amplamente utilizada no tratamento do DM2 e em outras doenças relacionadas com RI como a esteatose hepática não alcoólica e a síndrome dos ovários policísticos (SOP).

○ Mecanismo de ação

A metformina diminui a produção hepática de glicose e aumenta a sensibilidade periférica à insulina, agindo nas vias de sinalização pós-receptor de insulina. Evidências recentes sugerem a ativação da AMPK (*adenosine 5-monophosphate-*

activated protein), que, por meio da fosforilação de proteínas-chave, age como um regulador do metabolismo intracelular de energia. A AMPK restaura o balanço energético, equilibrando os processos que produzem energia (oxidação de lipídios e captação de glicose) com outros que a consomem. Nos hepatócitos, a ativação da AMPK reduz a atividade da acetil-CoA carboxilase e da expressão de fatores de transcrição designada SREBP-1 (*sterol regulatory element-binding proteins*), que, junto com outros genes e proteínas lipogênicas, promovem o aumento da oxidação de ácidos graxos (AG), a redução da síntese de lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDL), além de diminuir a esteatose hepática e melhorar a sensibilidade à insulina. Estudos com inibidores da AMPK mostram que sua ativação é necessária na inibição da gliconeogênese hepática induzida pela metformina. Por outro lado, estimula a captação de glicose no músculo esquelético, provocando o movimento de moléculas transportadoras de glicose insulinossensíveis para a membrana celular e o aumento da atividade da enzima glicogênio-sintetase, com consequente síntese de glicogênio. A metformina também é eficiente, independentemente da insulina, em reduzir a oxidação de AG e trigliceridemia em pacientes com hipertrigliceridemia; com isso, diminui o suprimento energético para a gliconeogênese hepática, com consequências favoráveis no ciclo ácido graxo-glicose, ou ciclo de Randle, no qual os AG competem com a glicose como fonte energética celular. No leito esplênico, ocorre um aumento do metabolismo da glicose, insulino-independente, o que contribui para a redução na glicemia e previne o ganho de peso em indivíduos com sobrepeso.

○ Posologia e eficácia

A metformina é apresentada em comprimidos de 500 mg, 850 mg e 1 g. Deve ser administrada de modo fracionado 2 ou 3 vezes/dia, preferencialmente após as refeições. Há uma apresentação de liberação prolongada com 500, 750 e 1.000 mg, que pode ser administrada 1 vez/dia. A posologia deve ser individualizada, levando em consideração a eficácia e a tolerância. Embora a dose máxima diária seja de 2.550 mg, pouco efeito adicional é obtido nas doses maiores que 2,0 g/dia. A metformina é rapidamente absorvida e eliminada intacta na urina, por isso é importante que a sua dosagem seja indicada de acordo com a função renal. O fármaco não é metabolizado e não interfere na metabolização de outros fármacos coadministrados. A principal interação medicamentosa é com a cimetidina, com aumento da concentração plasmática

de metformina. Tem meia-vida ($t_{1/2}$) de 2 h a 5 h e aproximadamente 90% da dose absorvida são eliminados em 12 h. A depuração renal ocorre mais por secreção tubular do que por filtração glomerular. Leva a redução da glicemia de jejum e pós-prandial, em 36 a 72 mg/dL, com queda da HbA1c entre 1,0 e 2,0%.

○ Efeito no peso corporal

Alguns estudos mostram que a metformina tem impacto nulo no peso ou leva à redução do índice de massa corporal (IMC) em pacientes obesos diabéticos. Esta perda de peso tem sido atribuída à menor ingestão calórica, provavelmente por supressão do apetite, e não pelos efeitos colaterais gastrintestinais (náuseas e vômitos).

○ Efeitos colaterais e preocupações

A metformina como monoterapia não está associada a aumento do risco de hipoglicemias ou ganho de peso. A maioria dos efeitos colaterais associados à metformina é gastrintestinal, como náuseas, vômitos, desconforto abdominal e diarreia. Estes sintomas tendem a melhorar com o uso da medicação e podem ser amenizados com a introdução gradual e progressiva do fármaco. Apenas um pequeno percentual dos pacientes necessita de interrupção do tratamento por diarreia persistente. A absorção intestinal de vitamina B12 pode diminuir em pacientes tratados com metformina, e, por esse motivo, é prudente durante o tratamento muito prolongado, fornecer dosagens séricas de vitamina B12.

A principal preocupação em relação ao uso da metformina é a acidose lática, que, no entanto, é extremamente rara e basicamente associada ao seu uso em pacientes com doenças que aumentam o risco de acidose ou portadores de doença renal crônica. Esse fármaco não deve ser utilizado em portadores de insuficiência cardíaca congestiva grave, insuficiência hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, nos dependentes de álcool e naqueles com doenças sistêmicas graves com risco de acidose. Deve ser utilizada metade da dose máxima em pacientes com *clearance* de creatinina entre 60 e 40 mL/min e descontinuada em pacientes com *clearance* de creatinina < 40 mL/min. Deve ser utilizada com cautela em associação a fármacos nefrotóxicos, em pacientes idosos e suspensa previamente quando do uso de contrastes radiológicos iodados.

○ Efeitos sobre a evolução do diabetes, complicações e mortalidade

Um grande estudo, publicado na década de 1990, analisou um subgrupo de pacientes com sobrepeso realocados para tratamento intensivo com metformina ou dieta e observou que aqueles tratados com metformina tiveram redução de 32% nas complicações relacionadas com o diabetes, 42% de redução nas causas de morte relacionadas com o diabetes e 36% de redução entre todas as causas de morte, com desfechos superiores também aos dos grupos que usaram sulfonilureia e insulina. O seguimento posterior do estudo, de 10 anos, mostrou a manutenção do benefício no grupo tratado com metformina, com diminuição das complicações relacionadas com o diabetes (21%), o infarto do miocárdio (33%) e a mortalidade por todas as causas (27%), mas sem diminuição significativa do peso em relação ao grupo-controle.

Como a insuficiência cardíaca é mais prevalente em obesos e diabéticos, até pouco tempo evitava-se o uso de metformina nestes pacientes pelo temor de acidose lática; no entanto, estudos mais recentes associam seu uso à melhora no desfecho cardiovascular em vez de ao aumento de efeitos deletérios, quando usada isoladamente ou com sulfonilureia.

Alguns estudos observacionais têm sugerido correlação entre o tipo de tratamento para o diabetes e a incidência de câncer; porém, os resultados são controversos, uma vez que o desenho dos estudos não possibilita chegar a uma relação causa e efeito. Além disso, a patogênese do câncer está relacionada com múltiplos fatores genéticos e ambientais; e a obesidade por si só está associada ao aumento do risco de câncer; no entanto, o uso de metformina pode ter um efeito benéfico na redução de risco.

Recentemente, efeitos renoprotetores foram descritos com o uso de metformina, com impacto tanto na evolução da nefropatia diabética como reduzindo efeitos nefrotóxicos de alguns fármacos, por mecanismos ainda desconhecidos.

○ Outras doenças relacionadas com a resistência à insulina

Portadores de esteatose hepática não alcoólica, tratados com metformina por 1 ano, obtiveram melhora significativa dos marcadores laboratoriais e da histologia hepática, com diminuição do depósito hepático de gordura, da inflamação relacionada com a necrose e a fibrose em relação aos grupos tratados com vitamina ou dieta hipocalórica. A metformina mostrou efeito positivo tanto em pacientes com esteatose hepática como

esteato-hepatite. Por outro lado, um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, comparando metformina a placebo, não demonstrou melhora dos parâmetros histológicos, de imagem (tomografia computadorizada [TC]), das transaminases hepáticas, dos marcadores inflamatórios e da RI; mesmo assim, os autores concluíram que o uso da metformina foi benéfico, pois houve redução significativa do peso corporal e das concentrações séricas de lipídios (colesterol total e LDL-colesterol) e de glicose.

A síndrome do ovário policístico (SOP) afeta entre 5 e 10% das mulheres e aproximadamente 60 a 70% das pacientes são obesas. A hiperinsulinemia associada à resistência à ação da insulina está relacionada com todos os fatores da síndrome, como hiperandrogenismo, infertilidade, acne, hirsutismo e distúrbios metabólicos, principalmente alteração do perfil lipídico e do metabolismo da glicose (intolerância à glicose e DM2), com consequente aumento do risco cardiovascular. O uso de metformina nestas pacientes mostrou-se eficiente em aumentar a ovulação, regularizar o ciclo menstrual, reduzir concentrações séricas de andrógenos, além de diminuir o peso corporal e melhorar a RI, diminuindo a insulinemia, com impacto positivo na diminuição do risco cardiovascular.

■ *Glitazonas*

As glitazonas são substâncias sensibilizadoras da insulina. O primeiro fármaco desta classe a ser introduzido no mercado foi a troglitazona, em 1997. Posteriormente, em 1999, a rosiglitazona e a pioglitazona foram lançadas. Em março de 2000, a troglitazona foi retirada do mercado por hepatotoxicidade, a rosiglitazona, por sua vez, foi retirada do mercado brasileiro e europeu em 2010 por preocupação em relação à segurança cardiovascular, permanecendo no mercado norte-americano com restrições.

○ Mecanismos de ação

As glitazonas são potentes agonistas sintéticos do PPAR- γ , membro da superfamília de fatores de transcrição PPAR (*peroxisome-proliferator-activated receptor*). Os PPAR- γ estão expressos principalmente no tecido adiposo, mas também são encontrados nas células β pancreáticas, no endotélio vascular e nos macrófagos. Atuam como reguladores do metabolismo lipídico e da homeostase da glicose, influenciando

proliferação, diferenciação e apoptose celular. Aumentam a expressão do transportador de glicose GLUT-4 e sensibilizam a ação da insulina, principalmente no músculo esquelético e em tecidos periféricos, mas também diminuem a produção hepática de glicose. O estímulo à lipogênese, via PPAR- γ , reduz a concentração circulante dos AC não esterificados (NEFA) pela captação celular e síntese de TG, o que, por sua vez leva ao aumento na utilização da glicose e à redução da gliconeogênese. As glitazonas reduzem a produção e a atividade da citocina derivada do adipócito, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) implicado no desenvolvimento da RI, aumentam a produção de adiponectina no tecido adiposo, estimulam diretamente a AMPK no fígado e tecido adiposo, além de diminuírem a concentração sérica de insulina e de TG circulantes. Estes efeitos contribuem para a melhora da RI.

○ Posologia e eficácia

A pioglitazona está disponível em comprimidos de 15 mg, 30 mg e 45 mg em dose única diária. Pode ser utilizada independentemente da alimentação, em monoterapia ou em associação a outros fármacos antidiabéticos. Esse fármaco é rapidamente absorvido, atinge o pico de concentração em 1 a 2 h e é metabolizado pelo fígado. Os metabólitos da pioglitazona são ativos e secretados preferencialmente pela bile. Levam a diminuição da glicemia de jejum e pós-prandial, com queda da HbA1c entre 0,5 e 1,5%. A pioglitazona não tem efeito no colesterol total, mas promove a redução dos triglicerídos por efeito semelhante ao do fibrato, ativando o receptor PPAR- α .

○ Efeito sobre o peso corporal

As glitazonas estão relacionadas com o ganho de peso de 1 a 4 kg no primeiro ano de terapia. Alguns estudos sugerem alteração na distribuição corporal de gordura, na qual adipócitos viscerais são discretamente reduzidos ou permanecem inalterados, enquanto há aumento dos depósitos subcutâneos, com formação de novos adipócitos, menores e mais sensíveis à ação da insulina.

○ Efeitos adversos e contraindicações

Como as biguanidas, esta classe de fármacos não provoca hiperinsulinemia e por isso não causa hipoglicemias quando usada como monoterapia. Edema pode ocorrer em

aproximadamente 5% dos pacientes em uso de pioglitazona em monoterapia, mas esta frequência sobe para 7,5% quando associada a sulfonilureias e pode chegar a 15,3% quando associada à insulina. As glitazonas são contraindicadas em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classes 3 e 4, de acordo com a classificação da New York Heart Association. A anemia pode ocorrer por diluição do plasma. Ganho de peso pode ocorrer, principalmente quando as glitazonas são associadas a sulfonilureia ou insulina. O edema periférico é reversível com a suspensão do fármaco. Não é necessário o ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal, mas deve ser usada com cautela pelo risco de retenção hídrica.

Complicações relacionadas com o uso das glitazonas são fragilidade óssea e fraturas patológicas. A ativação do PPAR- γ inibe a formação óssea, desviando a formação de células mesenquimais osteogênicas para os adipócitos, além de aumentar a reabsorção óssea ao estimular o desenvolvimento de osteoclastos, com consequente diminuição da massa óssea e aumento de fraturas em ambos os sexos.

Edema de mácula também foi associado ao uso de glitazonas, embora sua ocorrência, discutível, seja desconhecida. Os pacientes de maior risco parecem ser aqueles que também têm risco de edema periférico.

As glitazonas devem ser evitadas em pacientes com evidência clínica de doença hepática ativa ou aumento dos níveis de transaminase sérica ($ALT > 2,5$ vezes o limite da normalidade).

○ Efeitos sobre a evolução do diabetes, complicações e mortalidade

O impacto das glitazonas nos múltiplos fatores de risco cardiovascular sugeriu que tais medicações poderiam reduzir o risco de eventos tromboembólicos.

A rosiglitazona em monoterapia foi mais eficaz no controle glicêmico de diabéticos tipo 2 recém-diagnosticados do que a metformina e a glibenclamida em um seguimento de 5 anos. Apesar de não ter sido desenhado para avaliar os desfechos cardiovasculares, o grupo com rosiglitazona teve um número maior de eventos cardiovasculares, principalmente insuficiência cardíaca congestiva.

O estudo desenhado com o intuito de avaliar a segurança cardiovascular da rosiglitazona confirmou o aumento do risco de insuficiência cardíaca, porém a mortalidade cardiovascular (AVC), por infarto do miocárdio e por acidente vascular

cerebral foi semelhantes nos grupos tratados com rosiglitazona ou metformina e sulfonilureia. Por outro lado, a avaliação de pacientes diabéticos sabidamente portadores de DCV tratados com pioglitazona mostrou diminuição da mortalidade, mas com aumento na admissão hospitalar por insuficiência cardíaca. Em pacientes com doença arterial coronariana com indicação de intervenção tratados com insulina ou sensibilizadores (metformina ou glitazonas) não houve diferença na mortalidade em relação à opção de tratamento medicamentoso do diabetes. Por outro lado, uma metanálise sobre pioglitazona e risco cardiovascular verificou risco significativamente mais baixo de morte, infarto do miocárdio e AVC, mas aumento do risco de insuficiência cardíaca grave, sem aumento associado da mortalidade. De maneira geral, os resultados destes estudos sugerem que as glitazonas não devem ser prescritas para pessoas com história de insuficiência cardíaca ou cardiopatia que leve à disfunção miocárdica.

Estudos prospectivos e metanálises têm associado o uso de pioglitazona e câncer de bexiga. A FDA (Food and Drug Administration), do Departamento de Saúde americano publicou um comunicado advertindo sobre a possibilidade de incremento no risco de câncer de bexiga com o uso de pioglitazona, sugerindo que se pondere risco/benefício em indivíduos com histórico de câncer de bexiga e a contraindicação para aqueles com diagnóstico de câncer de bexiga.

○ Outras doenças relacionadas com a resistência à insulina

As glitazonas têm efeito benéfico na esteatose hepática na medida em que alteram o metabolismo lipídico e diminuem os AGL. Em estudo conduzido com pacientes portadores de esteatose hepática não alcoólica e intolerância à glicose/DM2, o tratamento com pioglitazona levou à melhora dos parâmetros metabólicos, com controle da glicemia, diminuição dos AGL e da inflamação hepática. As glitazonas diminuem entre 30 e 50% a concentração hepática de gordura, correlacionado ao aumento na secreção de adiponectina.

O efeito benéfico da sensibilização à ação da insulina também se estende ao tratamento da SOP, como demonstrado com a metformina, mas são poucos os estudos em relação às glitazonas, talvez por preocupações relacionadas com segurança. No entanto, um grande estudo ainda com troglitazona, placebo-controlado, mostrou melhora

na função ovulatória, do hirsutismo e da RI. Outros pequenos estudos mostram melhora ovariana com pioglitazona, inclusive com aumento no número de gestações pós-tratamento.

► Inibidores da absorção intestinal de carboidratos

■ Inibidores da alfaglicosidase

Os inibidores da alfaglicosidase diminuem a velocidade da absorção intestinal de glicose, reduzindo assim a hiperglicemia pós-prandial. A acarbose foi lançada no início da década de 1990 e é a única representante desta classe no Brasil, composta pelo miglitol e voglibose.

○ Mecanismos de ação

Os inibidores da alfaglicosidase agem competitivamente inibindo as enzimas alfaglicosidase presentes na borda em escova, que são responsáveis pela digestão dos carboidratos e a conversão em complexos monossacarídios absorvíveis. Promove a absorção mais lenta da glicose por todo o intestino, em vez de apenas no jejuno, alterando, com isto, a liberação de hormônios que aumentam a secreção de insulina induzida pelo alimento. Com isto, o peptídio insulinotrópico glicose-dependente (GIP) tem sua secreção reduzida pelos inibidores da alfaglicosidase, ao contrário do peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), cuja secreção é aumentada por ser secretado en íleo. De maneira geral, os inibidores da alfaglicosidase reduzem a hiperinsulinemia pós-prandial por atenuar o pico glicêmico pós-prandial.

○ Posologia e eficácia

A acarbose está disponível em comprimidos de 50 mg e 100 mg. Recomenda-se dose inicial de 50 mg antes das 3 principais refeições. Após 4 a 8 semanas, se não houver resposta adequada, a dose pode ser aumentada, de modo progressivo e escalonado, para 100 mg, 3 vezes/dia. A dose máxima (200 mg, 3 vezes/dia) raramente é alcançada pela limitação dos efeitos colaterais. Pode ser utilizada como monoterapia ou em associação a outros fármacos antidiabéticos e à insulina. Deve ser tomada junto com refeições que contenham carboidratos complexos, e não monossacarídios, pois não têm

efeito direto sobre a absorção da glicose. Apenas 2% do fármaco são absorvidos, o restante é degradado pela amilase e por bactérias intestinais no intestino delgado. Além disso, alguns destes subprodutos são absorvidos e eliminados na urina em 24 h. A acarbose diminui a glicemia pós-prandial em 18 a 72 mg/dL e reduz em 0,5 a 1% a hemoglobina glicada.

○ Efeitos adversos e contraindicações

Intolerância gastrintestinal que se apresenta como desconforto abdominal, flatulência, diarreia e dor abdominal, náuseas, vômitos e dispepsia é o principal efeito adverso da acarbose, geralmente relacionado com desproporção entre a dose e a quantidade de carboidratos complexos presentes na dieta, possibilitando que os oligossacarídos não digeridos cheguem ao intestino grosso e sejam fermentados pela flora bacteriana local. Na maioria dos casos, os efeitos colaterais ocorrem no início do tratamento, na fase de titulação de dose.

Hipoglicemias são infrequentes e estão associadas ao uso de outras medicações, como sulfonilureia e insulina. Não foram descritas interações medicamentosas. No entanto, fármacos que atuam na motilidade intestinal podem potencializar a eficácia e os efeitos colaterais dos inibidores de alfaglicosidase. Em altas doses, relatou-se o aumento de transaminases em pacientes assintomáticos, alteração reversível com a suspensão do fármaco, o qual está contraindicado em pacientes com *clearance* de creatinina < 25 mL/min. Não há necessidade de ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática preexistente.

○ Efeito sobre o peso

O uso de inibidores da alfaglicosidase não está relacionado com alterações no peso corporal.

○ Efeitos sobre a evolução do diabetes, complicações e mortalidade

Estudo sobre o uso de acarbose durante 3 anos na transição de intolerância à glicose para diabetes manifestou a redução de 36% de aparecimento de diabetes e significativa redução na incidência de infarto do miocárdio, assim como de outros eventos cardiovasculares.

► Incretinomiméticos

A observação de que a nutrição enteral gera um estímulo insulinotrópico mais potente que a administração intravenosa isoglicêmica chamou a atenção para o sistema incretínico e posteriormente levou à descoberta de hormônios intestinais como o polipeptídio insulinotrópico glicose-dependente (GIP) e o peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), envolvidos com o efeito incretínico.

As concentrações plasmáticas de GLP-1 são baixas no jejum e aumentam poucos minutos após o início da refeição, mas são rapidamente degradadas por inativação enzimática pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). O GLP-1 exerce suas funções via receptor GLP-1 em vários tecidos, como músculos, fígado, tecido adiposo, aumentando a captação de glicose e a síntese de glicogênio; no cérebro, aumenta a saciedade e a ingestão de água e comida; no estômago, diminui o esvaziamento gástrico e reduz a acidez, e, no pâncreas, aumenta a secreção de insulina e somatostatina, diminui a secreção de glucagon e estimula a proliferação e o crescimento das células b. Assim, a ativação farmacológica do sistema GLP-1 ou a inibição da enzima responsável pela sua rápida degradação resulta em aumento da secreção de insulina dependente de glicose.

■ *Agonista do receptor de GLP-1*

A exenatida e a lixisenatida exibem atividade glicorregulatória semelhante à observada pelo GLP-1 humano e maior resistência à degradação pela DPP-4.

○ Mecanismos de ação

A exenatida tem 50% de homologia com a sequência do GLP-1 de mamíferos; uma substituição de aminoácido na posição 8 (AlaS Gly) é responsável pelo aumento da resistência do exenatida à degradação pela DPP-4, com aumento da meia-vida em 60 a 90 min, mantendo concentrações plasmáticas elevadas por 4 a 6 h após uma aplicação subcutânea. Após administração intravenosa de exenatida, observou-se aumento tanto da primeira como da segunda fase de secreção de insulina em resposta a mudanças glicêmicas.

A estrutura da lixisenatida baseia-se na modificação da molécula de exendin-4 com adição de 6 resíduos de Lys na porção C-terminal. Tem meia-vida curta, de 2 a 4 h, mas

sua forte ligação ao receptor de GLP-1 possibilita um efeito prolongado e a aplicação da medicação 1 vez/dia. Tanto exenatida como lixisenatida têm eliminação por filtração glomerular, após a degradação proteolítica. Portanto, não são recomendadas para pacientes com prejuízo da função renal.

Assim como GLP-1 humano, a exenatida e a lixisenatida estimulam a secreção de insulina dependente de glicose, suprimem a secreção de glucagon, diminuem o esvaziamento gástrico e reduzem a ingestão alimentar, controlando a glicemia pós-prandial.

○ Posologia e eficácia

Para formulação atualmente disponível de exenatida, recomenda-se a aplicação subcutânea de 5 mg, 2 vezes/dia, 60 min antes do café da manhã e do jantar (ou antes das duas refeições principais do dia, com intervalo de 6 h ou mais) durante o primeiro mês. Após este período, pode haver progressão da dose para 10 mg 2 vezes/dia. Outra formulação de liberação prolongada foi desenvolvida para administração semanal, mas não está disponível no mercado brasileiro. Pode levar à queda de 1% na HbA1c e pode ser utilizada como monoterapia ou em associação a outros fármacos antidiabéticos, como metformina, sulfonilureias e glitazonas.

A dosagem inicial de lixisenatida é 10 mcg 1 vez/dia, durante 14 dias. Depois deste período, inicia-se a dosagem de manutenção com 20 mcg 1 vez/dia. Deve ser administrada 1 vez/dia, durante a hora anterior a qualquer refeição, preferivelmente antes da mesma refeição todos os dias, conforme a conveniência do paciente. Mas se houver falha na aplicação, pode ser injetada na hora anterior à refeição seguinte. A prescrição pode ser como monoterapia ou em associação a outros fármacos antidiabéticos. A lixisenatida reduz a HbA1c em aproximadamente 0,6%.

○ Efeitos adversos e contraindicações

Os principais efeitos colaterais de ambos os fármacos estão relacionados com o trato gastrintestinal, com diarreia, náuseas e vômitos. Estes sintomas tendem a melhorar com o passar do tratamento. Episódios de hipoglicemia grave são infrequentes na monoterapia com exenatida ou lixisenatida, sendo muito mais frequentes e intensos quando estes fármacos são associados às sulfonilureias e/ou insulinas.

Inicialmente, 6 casos de pancreatite hemorrágica ou necrosante foram associados à terapia com exenatida. No entanto, uma análise retrospectiva de aproximadamente 28 mil pacientes diabéticos do tipo 2, que utilizaram a medicação por pelo menos 1 ano, não mostrou evidência do aumento de risco significativo para pancreatite com o uso deste fármaco.

○ Relação com o peso

O uso de exenatida correlaciona-se a perda de peso de 0,7 a 2,1 kg, associado principalmente à sua ação no sistema nervoso central (SNC), pelo aumento da saciedade, e, no estomôago, pela redução do esvaziamento gástrico. A lixisenatida também induz perda de peso ao longo do tratamento, da ordem de 1,7 a 3 kg.

■ Análogo do GLP-1

A liraglutida é um análogo do GLP-1 humano produzido por DNA recombinante, com 97% de homologia. A albiglutida é outro representante desta classe, mas não está disponível no Brasil.

○ Mecanismos de ação

A liraglutida tem a adição de molécula de ácido graxo ligado à cadeia lateral, o que possibilita a ligação à albumina e funciona com um reservatório circulante de GLP-1. Esta ligação à albumina limita a degradação pela DPP-4 e promove liberação lenta prolongando a meia-vida do complexo circulante. Além disso, a liraglutida forma agregados micelares no local de aplicação, reduzindo a suscetibilidade da molécula à degradação pela DPP-4. A liraglutida tem meia-vida de aproximadamente 13 h, mas com efeito no controle glicêmico por 24 h, e indicação de 1 aplicação ao dia. Como não tem eliminação referencial por um único órgão, os pacientes com insuficiência renal ou hepática não necessitam de ajuste da dose. Uma única dose diária de liraglutida resulta em liberação de insulina glicose-dependente, supressão da secreção de glucagon e atraso no esvaziamento gástrico.

A albiglutida é resultado da fusão de um dímero do GLP-1, resistente à DPP-4 com albumina humana. Tem efeito semelhante a liraglutida, mas com meia-vida de 5 a 7 dias, podendo ser administrada 1 vezes/semana.

○ Posologia e eficácia

A dose inicial de liraglutida é de 0,6 mg/dia; após 1 semana, esta deve ser aumentada para 1,2 mg e eventualmente para a dose máxima diária de 1,8 mg. Estudos com liraglutida em monoterapia ou associados a 1 ou 2 antidiabéticos orais, por 26 a 52 semanas, mostraram redução de 0,6 a 1,5% HbA1c. A incidência de hipoglicemia leve a moderada variou de 3 a 12%, quando a medicação foi utilizada em monoterapia; a combinação de liraglutida com sulfonilureias levou a maior incidência de hipoglicemia (5 a 27%). Apesar de o liraglutida atrasar o esvaziamento gástrico, este efeito não altera a farmacocinética de outras substâncias administradas concomitantemente.

○ Efeitos adversos e contraindicações

Os efeitos colaterais mais comumente descritos são náuseas e vômitos. As náuseas tendem a ser transitórias, acometem 10 a 29% dos pacientes, com a incidência diminuindo para menos de 10% após a quarta semana de tratamento; vômitos são relatados por 4 a 12% dos pacientes.

O uso tanto de análogos como de agonistas de GLP-1 tem sido associado a um risco aumentado de pancreatite aguda, embora pareça tratar-se de um evento pouco frequente. Estudo de coorte não demonstrou aumento do risco de pancreatite dos agonistas de GLP-1 quando comparados a sulfonilureias.

Outra potencial associação destas medicações diz respeito à possibilidade de promover o surgimento de neoplasias pancreáticas; no entanto, a própria obesidade está associada a um aumento da incidência de câncer e muitos dos dados relacionados com o aumento do risco foram extraídos de estudos observacionais, não desenhados para testar esta hipótese, além disso, a cronologia da evolução do câncer muitas vezes é mais longa que o tempo de seguimento desses estudos. De qualquer modo, justifica-se a vigilância, pois até o momento não há evidências clínicas conclusivas da associação ou não desta classe terapêutica e o aumento na prevalência de câncer.

○ Relação com o peso

O tratamento com liraglutida foi associado à perda gradual de peso nas primeiras 16 semanas, mantendo-se estável até 52 semanas. Este parece ser um efeito dose-dependente e não está relacionado com os sintomas gastrintestinais.

■ Inibidores da DPP-4

Os inibidores da DPP-4 disponíveis atualmente no Brasil são sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina. Já a alogliptina não é comercializada no Brasil. A omarigliptina é um potente inibidor da DPP-4, com indicação de uso de 1 vez por semana, encontrando-se em estudos de fase III.

○ Mecanismos de ação

A enzima serina-aminopeptidase DPP-4, presente na superfície das células, rapidamente degrada e inativa GLP-1, GIP e outros peptídios pela clivagem de dois aminoácidos na cadeia N-terminal. Portanto, as medicações que inibem esta enzima promovem aumento das concentrações endógenas circulantes de GLP-1 e GIP aumentando a secreção de insulina glicose-mediada e suprimindo a liberação de glucagon. Aproximadamente 80% da dose oral de sitagliptina são excretados intactos pela urina, recomendando-se a redução da dose para 50 mg para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina de 30 a 50 mL/min) e para 25 mg nos casos com depuração de creatinina < 30 mL/min ou doença renal em estágio final. Não é recomendada na hepatopatia grave. A vildagliptina é metabolizada por hidrólise no fígado e excretada pela urina; a elevação das enzimas hepáticas tem sido descrita, mas o prejuízo na função hepática não parece clinicamente relevante. De qualquer modo, seu uso não é recomendado em hepatopatas. A saxagliptina tem metabolização hepática e excreção renal, sendo necessária a redução da dose para 2,5 mg/dia com depuração de creatinina < 50 mL/min e é contraindicada para hepatopatas graves. A linagliptina tem eliminação por via biliar e baixa eliminação renal, podendo ser utilizada em pacientes renais crônicos e em hepatopatas, sem necessidade de ajuste da dose.

○ Posologia

A maioria dos inibidores de DPP-4 tem posologia única diária: sitagliptina 100 mg, saxagliptina 5 mg, linagliptina 5 mg e alogliptina 25 mg/dia. Apenas a vildagliptina deve ser administrada 50 mg 2 vezes/dia. Estas medicações podem ser utilizadas em monoterapia ou associadas a outras classes de antidiabéticos orais ou insulina, e, em

geral, são medicações com baixa frequência de efeitos colaterais. Não atravessam a barreira hematencefálica, não afetando por isso a saciedade, e também não retardam o esvaziamento gástrico. Embora possam existir diferenças no metabolismo ou farmacocinética, não parece haver grande diferença na capacidade de diminuir a concentração plasmática de glicose, levando à queda da HbA1c em torno de 0,7%.

○ Relação com o peso

Os inibidores da DPP-4 têm impacto neutro sobre o peso corporal (< 1 kg), semelhante ao uso de placebo.

○ Efeitos sobre a evolução do diabetes, complicações e mortalidade

Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* em animais têm demonstrado efeito protetor dos incretinomiméticos sobre a célula beta pancreática. No entanto, estes dados não foram confirmados em humanos, sendo necessários estudos prospectivos para dimensionar este efeito.

Recentemente um estudo mostrou maior frequência de hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (ICC) com o uso de saxagliptina. Do ponto de vista fisiopatológico, o peptídio natriurético cerebral (BNP), utilizado como marcador de ICC e com ações natriuréticas e vasodilatadoras, é clivado pela DPP endógena, com potencial inibição por estas medicações. Este efeito na atividade do BNP merece ser mais bem estudado.

O risco de pancreatite e de câncer de pâncreas, embora pouco provável, ainda é objeto de estudos.

■ Inibidores de SGLT2

Os inibidores do cotransportador sódio/glicose 2 (SGLT2) correspondem à mais recente classe de fármacos para o tratamento do diabetes *mellitus*. Incluem a empagliflozina, a canagliflozina e a dapagliflozina, a única disponível no mercado brasileiro, até o momento.

○ Mecanismo de ação

Estes fármacos têm um mecanismo de ação único no controle do diabetes, independente

de secreção pancreática de insulina ou sensibilidade tecidual a insulina. Agem bloqueando a ação do cotransportador sódio/glicose 2 (SGLT2) nos túbulos renais, induzindo glicosúria. Desse modo, levam à melhora do controle glicêmico e à queda da HbA1c de maneira dependente de glicose e independente de insulina, sem causar hipoglicemia. A glicosúria favorece a perda de peso, assim como a perda de sódio, com efeito benéfico sobre a pressão arterial.

○ Posologia e eficácia

A dapaglifozina é utilizada em dose única diária de 10 mg, com redução da HbA1c entre 0,5 e 1,5%, sem hipoglicemias quando em monoterapia.

○ Relação com o peso

Os inibidores da SGLT2 induzem redução do peso corporal na ordem de 2 a 3 kg.

○ Efeitos adversos e contraindicações

O efeito colateral mais comum está relacionado com infecções genitais, secundárias à glicosúria; infecção urinária é menos frequente.

► Secretagogos de insulina

■ Sulfonilureias

As sulfonilureias são utilizadas no tratamento do DM2 desde 1950. Diminuem a glicemia ao estimular a liberação de insulina pelas células β pancreáticas. A primeira geração de sulfonilureias, dentre elas, a tolbutamida e a cloropropamida, foi utilizada desde 1960 e paulatinamente substituída pela segunda geração: glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida.

○ Mecanismos de ação

As sulfonilureias agem diretamente nas células β estimulando a produção e liberação de insulina. O fármaco se liga ao receptor de sulfonilureia-1 (SUR-1) das células β , que compõe o complexo transmembrana, com canais de potássio KIR 6.2 dependentes de trifosfato de adenosina (ATP). A ligação das sulfonilureias fecha esses canais de

potássio, o que reduz o efluxo celular deste íon e favorece a despolarização da membrana que, por sua vez, abre os canais de cálcio, e a consequente entrada de cálcio ativa as proteínas cálcio-dependentes que controlam a liberação de insulina. A ligação das sulfonilureias ao receptor SUR-1 leva à liberação imediata da insulina pré-formada estocada nos grânulos maduros próximos à membrana plasmática, também chamada de primeira fase de liberação de insulina. Além disso, estas medicações aumentam a duração de liberação de insulina, ou da segunda-fase, que se inicia 10 min após a primeira fase, que envolve a translocação dos grânulos de insulina recém-formados ou imaturos do interior da célula β para a membrana plasmática. A secreção de insulina estimulada pelas sulfonilureias não é dependente da concentração plasmática de glicose, o que aumenta o risco de hipoglicemia, pois haverá liberação de insulina mesmo com glicemias abaixo de valores considerados fisiológicos.

○ Posologia e eficácia

A Tabela 72.2 resume as propriedades farmacocinéticas das sulfonilureias comercializadas no Brasil. Todas as medicações desta classe terapêutica têm boa absorção gastrintestinal e alcançam o pico de concentração plasmática em 2 a 4 h. São metabolizadas principalmente no fígado e eliminadas por diferentes vias, dependendo dos metabólitos gerados. As sulfonilureias têm um grande potencial de interação com outras medicações, como salicilatos, varfarina, fibratos, allopurinol, antibióticos e antifúngicos. Podem ser utilizadas como monoterapia ou em associação a outras substâncias antidiabéticas e a insulina, com exceção de outras medicações com o mesmo mecanismo de ação. A associação à insulina aumenta o risco de hipoglicemia, assim como o uso concomitante a bebidas alcoólicas.

As sulfonilureias devem ser iniciadas em doses baixas, com pequenos incrementos de dose entre a segunda e a quarta semanas, por causa do potencial risco de hipoglicemia. Todos os pacientes devem ser orientados a reconhecer e tratar adequadamente um episódio de hipoglicemia. Intuitivamente, os pacientes com melhor resposta a medidas comportamentais e metformina e os idosos têm maior risco para os efeitos colaterais das sulfonilureias. Além disso, a própria correção da hiperglicemia melhora a glicotoxicidade, restaurando parcialmente a função das células β e isto pode contribuir para o aumento no risco de hipoglicemia.

Em monoterapia, as sulfonilureias reduzem a glicemia de jejum em 36 a 72 mg/dl e a HbA1c em 1 a 2%; as respostas individuais são variáveis, pois a eficácia dessa classe terapêutica depende da função residual das células β.

○ Relação com o peso

O ganho de peso é relacionado com a classe terapêutica e não com uma substância específica, e geralmente varia de 1 a 4 kg nos primeiros 6 meses; reflete o efeito anabólico do aumento da insulina plasmática e a melhora no controle glicêmico, com menor glicosúria e consequentemente redução da perda calórica na forma de glicose pela urina. A gliclazida de liberação prolongada mostrou um impacto neutro no peso corporal e menor risco de hipoglicemias.

Tabela 72.2 Propriedades farmacocinéticas das sulfonilureias comercializadas no Brasil.

Sulfonilureia	Dose	Duração	Atividade de metabólitos	Eliminação
Primeira geração				
Clorpropamida	100 mg a 500 mg	Longa	Ativo	Urinária > 90%
Segunda geração				
Glibenclamida	2,5 mg a 15 mg	Intermediária a longa	Ativo	Biliar > 50%
Glimepirida	1 mg a 6 mg	Intermediária	Ativo	Urinária > 80%
Glipizida	2,5 mg a 20 mg	Curta a intermediária	Inativo	Urinária > 70%
Gliclazida	40 mg a 320 mg	Intermediária	Inativo	Urinária > 65%
Gliclazida de liberação prolongada	30 mg a 120 mg	Longa	Inativo	Urinária > 65%

○ Efeitos adversos e contraindicações

Os principais efeitos adversos das sulfonilureias são: ganho de peso, que pode exacerbar a RI, comum em pacientes obesos diabéticos; hipoglicemias, por estimular a liberação de insulina e inibir a produção hepática de glicose – pacientes com hábitos alimentares irregulares, consumo excessivo de álcool, idosos e aqueles com comprometimento da função renal são os de maior risco; reações cutâneas transitórias; febre, icterícia e discrasia sanguínea são manifestações raras; rubor (*flushing*) facial desencadeado pelo consumo de álcool, mesmo em pequenas quantidades, é observado apenas com uso de clorpropamida.

○ Efeitos sobre as complicações e mortalidade

As controvérsias sobre a segurança cardiovascular das sulfonilureias surgiram com a identificação de isoformas SUR-2A e SUR-2B em músculo cardíaco e a musculatura lisa da parede vascular. A interação dessas substâncias com essas isoformas e com canais K-ATPase pode prejudicar o precondicionamento isquêmico, expondo os pacientes a um aumento do risco cardiovascular. Por outro lado, estudos experimentais mostram que a inibição dos canais K-ATPase reduz a incidência de arritmias ventriculares e melhora a sobrevida durante o infarto agudo do miocárdio e a reperfusão.

Vários estudos avaliaram o risco cardiovascular e o uso de hipoglicemiantes orais, com resultados um pouco contraditórios como: redução não significativa de 6% dos eventos cardiovasculares, aumento inesperado da taxa de mortalidade cardiovascular e a não diferença no número de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco. Assim, torna-se possível concluir que as sulfonilureias não têm efeito cardioprotetor, mas também não têm ação deletéria comprovada sobre o sistema cardiovascular.

○ Outras patologias relacionadas com a resistência à insulina

Apesar da possível associação de DM2 e câncer, possivelmente devido a um mecanismo comum de RI, muito pouco se sabe sobre o papel das medicações anti-hiperglicemiantes na mortalidade relacionada com o câncer.

■ *Glinidas*

As glinidas representam uma nova família de secretagogos de insulina por derivarem da fração não sulfonilureia da glibenclamida. No Brasil, a repaglinida nas doses de 0,5 mg, 1,0 mg e 2,0 mg e a nateglinida de 120 mg são comercializadas.

○ Mecanismos de ação

A repaglinida e nateglinida se ligam ao receptor SUR-1 na membrana plasmática das células β , porém em um local distinto das sulfonilureias. Além disso, têm um início de ação mais rápido e meia-vida mais curta, com resposta insulinotrópica mais fisiológica; ou seja, aumento da primeira fase e início precoce da segunda fase de secreção de insulina, além de menor risco de hipoglicemias graves.

○ Posologia e eficácia

A dose inicial da repaglinida é de 0,5 mg, com aumento progressivo até a dose máxima de 4 mg, 15 a 30 min antes das 3 principais refeições. A nateglinida pode ser utilizada na dose de 60 a 120 mg, antes das refeições.

A repaglinida alcança o nível plasmático máximo uma hora após a administração e é quase completamente metabolizada no fígado; não se identificou nenhum metabólito com efeito hipoglicemiante clinicamente relevante, sua excreção ocorre primariamente pela via biliar e apenas uma pequena fração (menos de 8%) da substância aparece na urina. Por sua vez, a nateglinida é extensivamente metabolizada pelo sistema de oxidases de função mista antes da eliminação, seus metabólitos são cerca de 3 a 6 vezes menos potentes, com excreção renal (83%) e fecal (10%). Aproximadamente 6 a 16% da dose administrada são excretados na urina como fármaco inalterado.

O maior impacto do tratamento com as glinidas ocorre na glicemia pós-prandial, com redução na hemoglobina glicada em 0,5 a 0,8% e maior benefício em pacientes sem uso prévio de medicações anti-hiperglicemiantes. A terapia combinada de glinida com metformina, glitazona ou insulina mostrou-se mais efetiva em reduzir a HbA1c que a monoterapia.

○ Efeitos adversos e contraindicações

Episódios de hipoglicemia são menos frequentes que com o uso de sulfonilureias. Pequeno aumento de peso pode ser observado.

► Insulinas

Alcançar e manter um bom controle glicêmico é o maior desafio no tratamento de pacientes com DM2. A instituição de mudanças comportamentais associada a fármacos orais que atuem na resistência e aumentem a sensibilidade à ação da insulina são, sem dúvida, terapêuticas de escolha, principalmente em pacientes com sobrepeso e obesos. No entanto, existem duas situações nas quais a insulinoterapia se faz necessária: (1) a qualquer momento da evolução do paciente que mostre sinais de deficiência da secreção da insulina, com sintomas, sobretudo, de perda de peso, o que pode ser temporário; e (2) pela própria evolução do diabetes, a secreção de insulina torna-se insuficiente e o paciente deixa de obter controle glicêmico com as medicações orais.

A insulinoterapia melhora o controle glicêmico, reduz a glicotoxicidade e a variabilidade glicêmica, diminui a morbimortalidade e os custos de tratamento, além de melhorar a qualidade de vida. Apesar dos possíveis benefícios, o atraso no início da insulina é muito comum, mesmo diante de controle metabólico inadequado. A maior preocupação de médicos e pacientes para justificar este atraso na terapia está relacionada com o potencial ganho de peso, associado ao uso da insulina. Alguns autores têm advogado o uso de insulina em pacientes com DM2 recém-diagnosticado, com o intuito de levar ao rápido controle glicêmico e, assim, preservar a função das células β e reverter a hiperglicemia de modo duradouro.

■ Mecanismos de ação

As insulinas disponíveis comercialmente são as humanas, obtidas pela técnica de DNA recombinante (NPH e regular), e os análogos da insulina humana, obtidos por trocas ou adição de aminoácidos a sua estrutura (detemir, glarginha, degludeca, asparte, lispro e glulisina). Elas podem ser classificadas de acordo com a biodisponibilidade em: (1) insulina rápida: regular; (2) insulinas ultrarrápidas: asparte, lispro e glulisina; (3) insulina de ação intermediária: NPH; (4) insulinas planas ou de ação prolongada: glarginha, detemir e degludeca e (5) insulinas pré-mistura. As características farmacocinéticas das insulinas humanas e dos análogos de insulina estão descritas na Tabela 72.3.

As preparações de insulina pré-mistura não têm picos separados e distintos das

duas insulinas que formam a suspensão, há apenas um pico discreto, prolongado e assimétrico, intermediário entre os picos de ação da insulina rápida ou da ultrarrápida.

■ *Posologia*

A insulinização deve ser individualizada e baseada na idade do paciente, e em complicações e hábitos de vida, tais como a prática regular de atividade física, atividade profissional, capacidade cognitiva e adesão ao tratamento. A insulinoterapia pode ser combinada com os medicamentos orais, com ressalva para a associação às glitazonas, em pacientes com risco de insuficiência cardíaca congestiva, como discutido anteriormente.

Em pacientes cujo controle é inadequado na vigência de tratamento com agentes orais, a adição de insulina ao deitar, em geral, é a primeira escolha, com o objetivo de suprimir a produção hepática noturna de glicose. A dose inicial pode variar de 0,1 a 0,4 unidade de insulina/kg peso, com aumento progressivo de 2 unidades de insulina a cada 3 dias, conforme o monitoramento da glicemia capilar de jejum, até a obtenção de valores glicêmicos desejáveis, sem hipoglicemias inexplicadas. Os riscos de hipoglicemia são pequenos em diabéticos do tipo 2 em uso de insulina NPH ao deitar ou insulinas planas, mas devem ser considerados; por isso, todo paciente deve ser orientado sobre os sinais e sintomas de hipoglicemia e como corrigi-la.

A administração de insulina 2 vezes/dia, antes do café da manhã e ao deitar, pode ser adequada para pacientes que mantêm uma produção endógena de insulina, no entanto, insuficiente para manter o controle glicêmico no período pós-absortivo. Apesar de não fisiológico, este regime terapêutico irá prover insulina para cobrir a produção endógena diurna de glicose e inibir a produção hepática noturna. Alguns pacientes podem ter glicemias dentro do alvo antes das refeições e hiperglicemias pós-prandiais, por erro dietético ou falha dos agentes orais indicados para controle da glicemia pós-prandial. Se a orientação alimentar para manter quantidades semelhantes de carboidratos nas refeições não for capaz de corrigir a hiperglicemia pós-prandial, a introdução de insulina de ação rápida (regular) ou ultrarrápida antes da refeição “problema” está indicada, em vez de uma segunda dose de insulina NPH, pois esta irá corrigir a hiperglicemia sem promover hiperinsulinização.

Tabela 72.3 Características farmacocinéticas das insulinas humanas e seus análogos.

Tipo de insulina	Atividade da insulina (ação)		
	Início	Pico	Duração
Ação rápida			
Regular	Cerca de 30 min	2 h a 4 h	5 h a 7 h
Análogos ultrarrápidos			
Lispro	5 min a 15 min	60 min a 90 min	3 h a 4 h
Asparte	5 min a 15 min	60 min a 90 min	3 h a 4 h
Glulisina	5 min a 15 min	60 min a 90 min	3 h a 4 h
Ação intermediária			
NPH*	Cerca de 2 h	6 h a 10 h	13 h a 20 h
Análogos planos			
Glargina	Cerca de 2 h	Sem pico	20 h a 24 h
Detemir	Cerca de 2 h	Pico menos pronunciado	6 h a 24 h
Degludeca	20 a 40 min	Não apresenta	> 42 h
Pré-mistura			
Mistura de insulina NPH 70% e regular 30%	30 min a 60 min	Pico atenuado, porém prolongado	10 h a 16 h
Suspensão com 75% de insulina lispro protamina e 25% de insulina lispro	5 min a 15 min	Pico atenuado, porém prolongado	10 h a 16 h
Suspensão com 50% de insulina lispro protamina e 50% de insulina lispro	5 min a 15 min	Pico atenuado, porém prolongado	10 h a 16 h
Suspensão com 70% de insulina lispro protamina e 30% de insulina lispro	5 min a 15 min	Pico atenuado, porém prolongado	10 h a 16 h

Fonte: Adaptada da Sociedade Brasileira de Diabetes.

Outra estratégia terapêutica é o uso de insulinas pré-misturas ou análogos de insulinas adicionados de protamina disponíveis em diferentes proporções. Essas formulações, quando aplicadas antes das refeições, têm se mostrado úteis tanto no controle da glicemia pós-prandial como do período pós-absortivo.

Como o DM2 tem uma evolução progressiva, podendo levar à falência completa da produção de insulina pelo pâncreas, alguns pacientes necessitarão intensificar a insulinoterapia, com reposição integral da sua necessidade insulínica, por meio do esquema basal-*bolus*. Como discutido anteriormente, a secreção normal de insulina é caracterizada por: (1) liberação basal contínua, corresponde à secreção mínima de insulina entre as refeições, responsável pelo bloqueio da produção hepática de glicose e por evitar a lipólise e o aumento excessivo de AGL na circulação; (2) *bolus* prandial, incremento na secreção de insulina desencadeado por pequenas oscilações da glicemia após a ingestão alimentar.

A insulinoterapia intensiva tem como objetivo mimetizar a secreção fisiológica de insulina, portanto, idealmente, a terapia insulínica deve ter os dois componentes, a insulina basal, com a administração de insulina NPH ou insulina plana, e *obolus* prandial, utilizando insulina rápida ou ultrarrápida antes das principais refeições.

■ *Efeito sobre o peso corporal*

Vários são os fatores relacionados com o ganho de peso em pacientes tratados com insulina, como: efeitos anabólicos na fibra muscular e no tecido adiposo; atenuação de respostas evocadas pela insulina no SNC que controlam a fome, desencadeando aumento da fome e da ingestão alimentar; episódios de hipoglicemia que levam à necessidade de pequenos lanches; falso sentimento de liberdade relatado pelos pacientes, que torna possível aumento no consumo de alimentos, pois a insulina irá controlar a glicemia; características genéticas, pois sabe-se que pacientes com história familiar de DM2 têm maior ganho de peso e dislipidemia quando iniciam insulinoterapia; correção da glicosúria com redução da perda energética e consequente depósito desta energia nos tecidos. O uso de insulina detemir parece levar a menor ganho de peso, quando comparada a NPH ($1 \text{ kg} \times 1,8 \text{ kg}$ em 26 semanas, respectivamente) e a insulina glargina ($2,8 \text{ kg} \times 3,8 \text{ kg}$ em 52 semanas, respectivamente). De modo geral, estudos comparando uso de análogos com as

correspondentes insulinas humanas não mostram diferenças significativas entre elas.

■ *Efeitos adversos e contraindicações*

Os riscos de hipoglicemia leve a moderada são baixos em portadores de DM2 no início da terapia insulínica, e parecem aumentar com o tempo de duração da doença e de uso da insulina. Esta menor frequência de hipoglicemia em diabéticos tipo 2 talvez seja resultante de uma proteção relativa conferida por secreção residual de insulina e glucagon, pela própria RI e por maior resposta hiperglicemiante aos hormônios contrarreguladores, liberados inicialmente, em resposta a variações glicêmicas pequenas, próximas da normalidade. Sem dúvida, a intensificação do tratamento, visando ao melhor controle glicêmico, leva a aumento na frequência de hipoglicemia. Na literatura, as taxas de hipoglicemia grave em diabéticos tipo 2 em insulinoterapia variam de 1 a 3 até 10 a 73 episódios por 100 pacientes/ano. O uso de análogos de insulina foi superior na redução da frequência de hipoglicemias, especialmente as noturnas.

■ *Efeitos sobre a evolução do diabetes, complicações e mortalidade*

Em 2009, alguns estudos alertaram quanto ao risco de câncer com o uso de insulina glarginha. A partir de então, foram publicados vários estudos observacionais com resultados contraditórios. Estudo randomizado e outros observacionais mais recentes concluíram que a insulina glarginha não aumenta o risco de câncer ou sua mortalidade em diabéticos. De todo modo, os pacientes com obesidade têm risco aumentado para vários tipos de cânceres, portanto, permanece válida a recomendação de investigação cuidadosa de câncer de mama, endométrio e cólon nestes pacientes.

Bibliografia recomendada

- Bosetti C, Rosato V, Buniato D *et al.* Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist*. 2013; 18:148-56.
- Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P *et al.* Increased cancer related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006; 29(2):254-8.
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a nev

- paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58(4):773-95.
- DeFronzo RA, Triplitt CL, Abdul-Ghani M, Cersosimo E. Novel agents for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2014; 27:100-12.
- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes. [organização José Egídio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
- Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Buys D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ*. 2014; 348:2780.
- Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8:495-502.
- Guardado-Mendoza R, Prioletta A, Jiménez-Ceja LM, Sosale A, Folli F. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus.. *Arch Med Sci*. 2013; 9(5):936-43.
- Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT *et al*. Diabetes and cancer – an AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract*. 2013; 19(4):675-93.
- Hassan K, Bhalla V, Regal ME, A-Kader HH. Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(34):12082-101.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA *et al*. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J. Med*. 2008; 359(15):1577-89.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters A, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55(6):1577-96.
- Kasznicki J, Sliwinska A, Drzewoski J. Metformin in cancer prevention and therapy. *Ann Transl Med*. 2014; 2(6):57.
- Lim S, Stember KG, He W, Bianca PC, Yelibi C, Marquis A, Stürmer T, Buse JE, Meigs JB. Electronic medical record cancer incidence over six years comparing new users of glargine with new users of NPH Insulin. *PLoS One*. 2014; 9(10):e109433.
- Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin: current knowledge. *J Res Med Sci*. 2014; 19(7):658-64.
- Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care*. 2013; 36(7):2126-32.
- Rigato M, Fadini GP. Comparative effectiveness of liraglutide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:107-20.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial SBD 01/2014 Condut terapêutica no Diabetes tipo 2. 2014. <http://www.diabetes.org.br/images/pdf/conduta-terapeutica-no-dm2-algoritmo-sbd-2014-versao-final-impressao.pdf>.

Standl E, Theodorakis MJ, Erbach M, Schnell O, Tuomilehto J. On the potential of acarbose to reduce cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 16;13:81.

Tahrani A, Barnett A, Bailey C. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1: 140–51.

Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med.* 2014; 127(10 Suppl):S25-38.

Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther.* 2014; 32(4):147-58.



Tratamento Cirúrgico da Obesidade

PARTE 7

- Capítulo 73 | Histórico do Tratamento Cirúrgico da Obesidade**
- Capítulo 74 | Princípios Básicos do Tratamento**
- Capítulo 75 | Mecanismos de Ação das Cirurgias Bariátricas**
- Capítulo 76 | Urgências em Cirurgia Bariátrica**
- Capítulo 77 | Limites para Exames Radiológicos no Paciente Obeso Mórbido**
- Capítulo 78 | Avaliação Pré-operatória Cardiorrespiratória de Pacientes Obesos**
- Capítulo 79 | Avaliação do Paciente com Doença Arterial Coronariana antes da Cirurgia Bariátrica**
- Capítulo 80 | Autoimagem e Autoestima do Obeso Mórbido**
- Capítulo 81 | Avaliação Psiquiátrica do Paciente Obeso**
- Capítulo 82 | Cuidados Nutricionais Pré e Pós-cirurgia**
- Capítulo 83 | Prevenção e Tratamento de Deficiências de Vitamina B1, Vitamina B12 e Ácido Fólico no Paciente Bariátrico**
- Capítulo 84 | Prevenção da Deficiência de Vitamina D e Cálcio e Perda Óssea após Cirurgia Bariátrica**
- Capítulo 85 | Prevenção e Tratamento de Deficiência de Ferro e Anemia no Paciente Bariátrico**
- Capítulo 86 | Risco Cirúrgico e Anestésico no Obeso Mórbido**
- Capítulo 87 | Cirurgia Bariátrica em Extremos de Idade**

Capítulo 88 | Estado Atual da Cirurgia Metabólica

Capítulo 89 | Tratamento Endoscópico da Obesidade

Capítulo 90 | Tratamento Endoscópico das Complicações da Cirurgia da Obesidade

Histórico do Tratamento Cirúrgico da Obesidade

*Arthur Belarmino Garrido Junior, Alexandre Amado Elias, Marcelo Roque de Oliveira,
Renato Massaru Ito e Henrique Yoshio Shirozaki*

Introdução

Nos casos mais acentuados de obesidade, é maior a exposição a consequências graves. Atualmente, essa situação insere-se na esfera de atuação da cirurgia visto que é sabido que ela é acompanhada por alta frequência de comorbidades, com consequente piora da qualidade de vida, aumento da taxa de mortalidade e alta probabilidade de insucesso com tratamentos conservadores que utilizam dietas, exercícios físicos, medicamentos e psicoterapia.

Evolução da cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica teve início há mais de meio século com estudos experimentais em cães que eram submetidos a diferentes tipos de desvios intestinais, de tal modo a provocar emagrecimento intenso por diminuição da absorção de nutrientes, sem, no entanto, comprometer a sobrevida do animal. As aplicações humanas mais utilizadas excluíam a maior parte do delgado no trânsito alimentar, mantendo em função apenas o duodeno, 35 cm de jejuno e 10 cm de íleo. Essas operações resultavam em perda de peso expressiva e permanente. Entretanto, em decorrência da má absorção, causavam sequelas funcionais muito frequentes e intensas. Por isso, foram abandonadas após a década de 1970, mesmo sendo capazes de causar grande alívio das doenças associadas à obesidade. O pioneiro da cirurgia bariátrica no Brasil foi Salomão Chaib, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que realizou mais de uma centena dessas operações. Nós também iniciamos nossa experiência com esse tipo de

derivação jejunoileal de 1978 a 1980.

A tendência que hoje predomina iniciou-se com Mason e Ito em 1967 e visa à diminuição do peso corporal reduzindo a capacidade gástrica e restringindo a ingestão de alimentos. As primeiras dessas operações foram modelos primitivos de derivações gástricas (*gastric bypass*), precursores das atualmente utilizadas pela maioria dos especialistas. A evolução técnica, em grande parte devida às suturas mecânicas, e o resultado de observações acumuladas possibilitaram o reconhecimento de 2 aspectos importantes nestas modalidades cirúrgicas baseadas em restrição mecânica: 1º) o reservatório gástrico que permanece funcionante deve ser muito reduzido, da ordem de 30 ml de capacidade; 2º) o orifício de saída desse reservatório deve ser estreito, não superando 1,5 cm de diâmetro. Com base nesses princípios, Mason introduziu a técnica mais empregada na década de 1980, a gastroplastia vertical com bandagem (GVB) (Figura 73.1). Começamos a utilizar esses métodos restritivos no Hospital das Clínicas em 1980, sendo que, de 1988 a 1995, a GVB foi nossa técnica de eleição. Naqueles 15 anos, nosso grupo de trabalho no Hospital das Clínicas foi praticamente o único centro onde se praticava cirurgia bariátrica no Brasil.

A operação é bastante simples e rápida, com baixos índices de complicações imediatas e tardias e mortalidade cirúrgica quase nula. Entretanto, os índices de perda de peso que, nos primeiros anos, eram em média da ordem de 30%, após seguimento mais longo – 10 anos –, mostraram-se menos satisfatórios (< 20%), com taxa considerável de recidiva da obesidade pré-operatória, seja em decorrência de falhas técnicas (deiscência do septo vertical de sutura mecânica; orifício de passagem largo), seja pelo “aprendizado” do paciente na ingestão de alimentos líquidos hipercalóricos, de passagem mais rápida.

Há alguns anos, vem havendo entusiasmo crescente pela adoção de técnicas laparoscópicas na cirurgia da obesidade. O método inicialmente desenvolvido por Kuzmak para a cirurgia convencional foi o que de início melhor se adaptou à videolaparoscopia, com sua técnica padronizada por Belachew e Favretti. É chamado de banda gástrica ajustável (BGA) e consiste na aplicação de uma banda inflável de silicone envolvendo a porção alta do estômago e estreitando-a, de modo a criar uma pequena câmara justaesofágica, com esvaziamento lento, seguindo o mesmo princípio da GVB de Mason. O orifício de passagem é regulável pela punção percutânea (Figura

73.2).

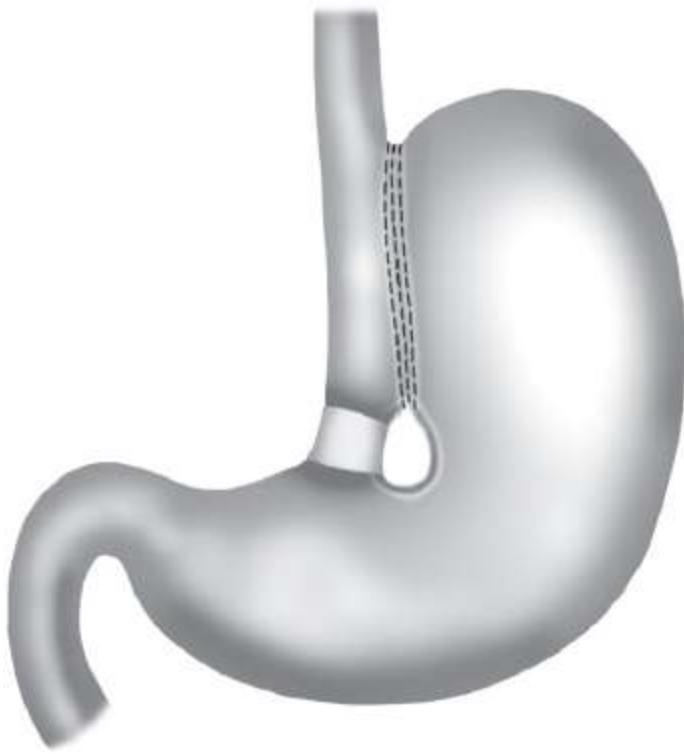


Figura 73.1 Gastroplastia vertical com bandagem (Mason).

O método praticamente substituiu a GVB como opção de restrição mecânica à ingestão de alimentos, por suas maiores comodidade e facilidade técnica. É amplamente utilizado, em especial na Europa e na Austrália, onde domina as preferências. Estima-se que corresponda a cerca de 25% dos procedimentos bariátricos realizados no mundo. Seus resultados dependem muito de um bom acompanhamento médico e multiprofissional a longo prazo. Dessa maneira, é possível obter médias de redução ponderal da ordem de 20%, que, em muitos casos, promove grande alívio das doenças associadas. As complicações tardias mais frequentes são: vômitos; pseudomegaesôfago; problemas com o portal de punção: mau posicionamento, desconexão, infecção; erosão; perda de peso insuficiente; necessidade de reoperação: remoção ou correção da prótese. Nossas primeiras tentativas com a BGA, iniciadas em 1996, não foram bem-sucedidas. Entretanto, nos últimos anos, selecionando os pacientes com maior cuidado, afastando os comedores compulsivos de doces, os “beliscadores” e os menos dispostos a se comprometer com um acompanhamento de longa duração, passamos a obter resultados semelhantes aos relatados na literatura, no

entanto com índices expressivos de recidiva da obesidade ainda.

A partir da década de 1990, as diferentes modalidades de derivação gástrica em Y-de-Roux (DGY) passaram a ganhar as preferências dos cirurgiões bariátricos e são atualmente estimadas em cerca de 65% das operações para obesidade. Consistem na redução do reservatório alimentar gástrico por sua secção, deixando funcionante uma bolsa de no máximo 30 ml de capacidade e excluindo do trânsito de nutrientes todo o restante do estômago, o duodeno e o jejuno proximal. Uma alça jejunal isolada “em Y” é anastomosada à pequena bolsa (Figura 73.3). O tamanho desta alça, do jejuno proximal excluso e da bolsa gástrica é variável, conforme propostas de diferentes cirurgiões. Variam-se assim as participações dos mecanismos de restrição mecânica, restrição funcional e disabsorção da DGY.

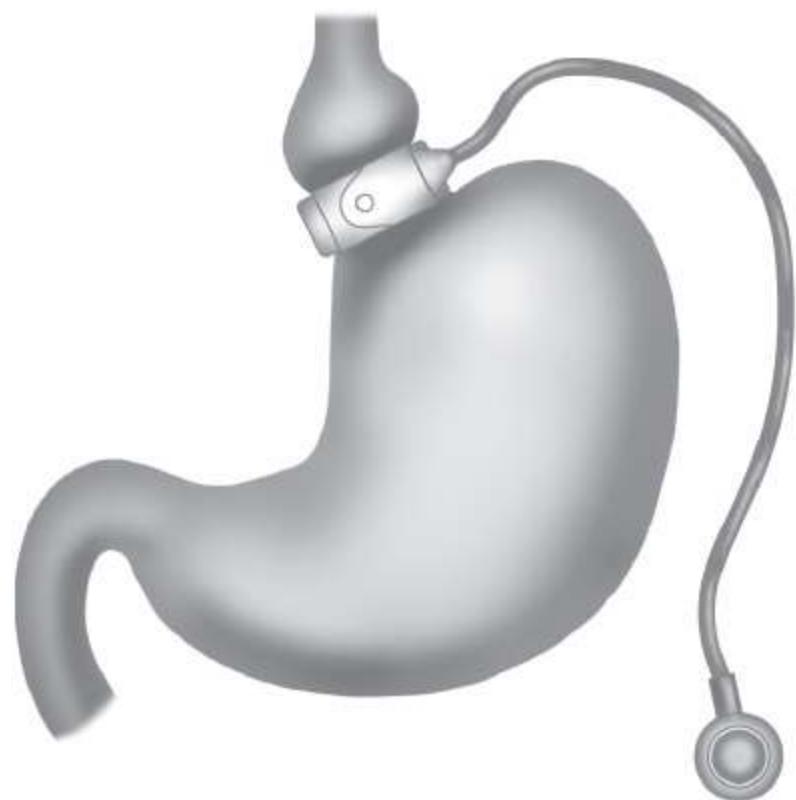


Figura 73.2 Banda gástrica ajustável.

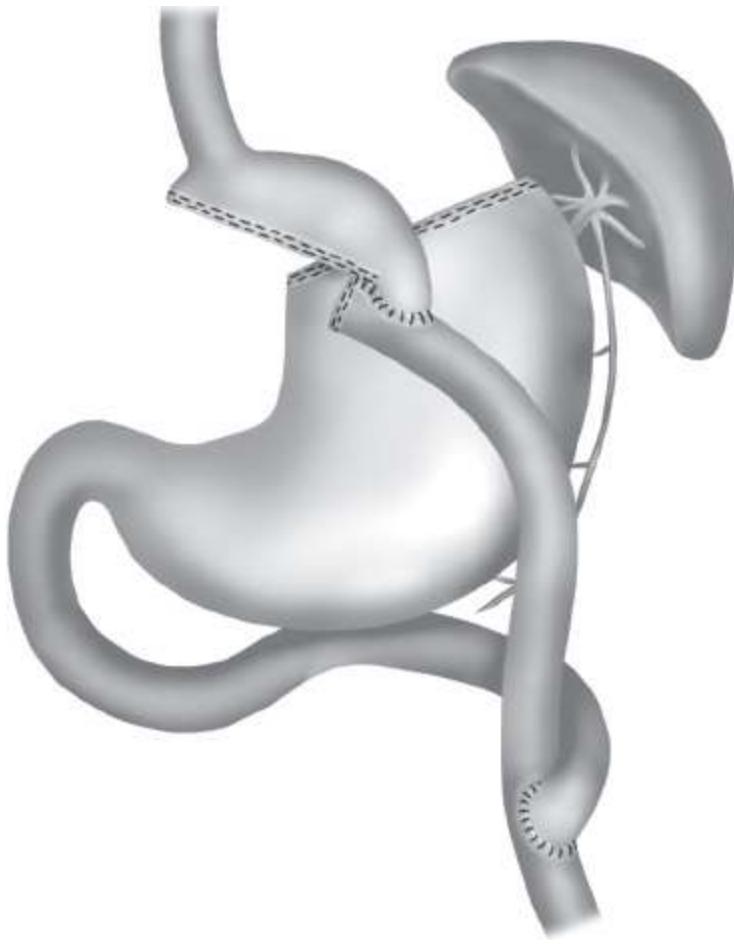


Figura 73.3 Derivação gástrica (Miller e Goodman).

Fobi e Capella acrescentaram um anel de silicone à saída da bolsa gástrica, aumentando o componente restritivo mecânico da DGY (Figura 73.4). Foi o método mais utilizado no Brasil.

Mecanismos das DGY que favorecem a perda de peso:

- **Restrição mecânica.** A pequena bolsa gástrica causa sensação de saciedade precoce ao ser preenchida e impede a ingestão rápida de grandes volumes. Este efeito é acentuado por anel (Fobi e Capella – Figura 73.4).

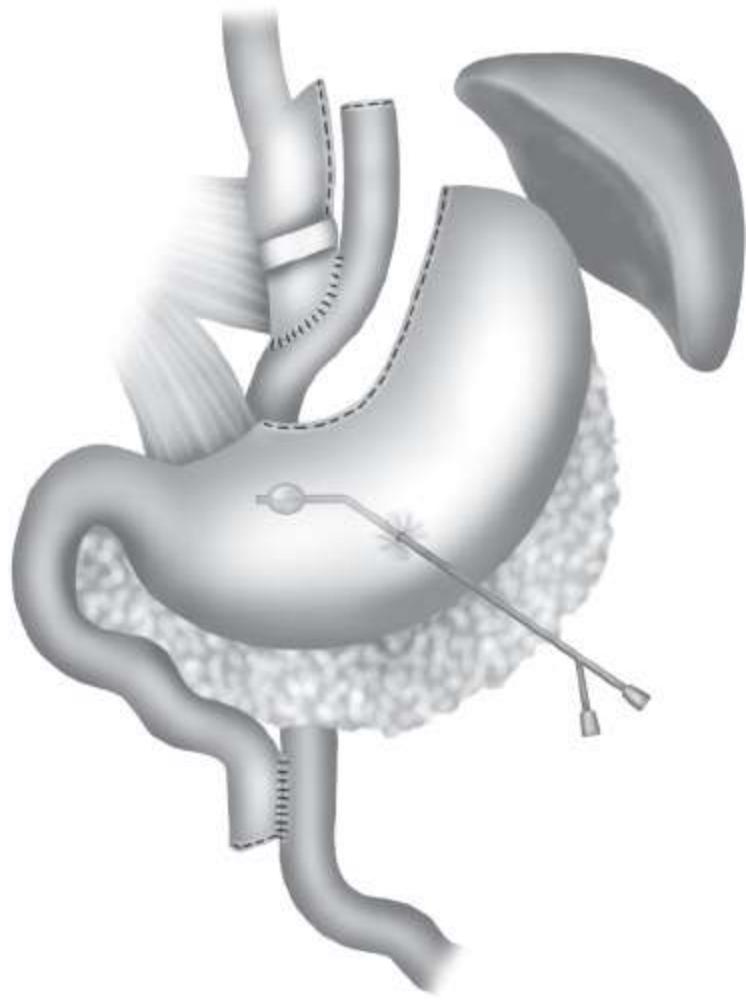


Figura 73.4 Derivação gástrica em Y-de-Roux com anel (Fobi e Capella).

- ▶ **Restrição funcional.** A chegada à alça jejunal de alimento não diluído por suco gástrico pode causar sintomas do tipo *dumping*, principalmente após ingestão de açúcar concentrado, diminuindo o consumo calórico. Por outro lado, a estimulação da ghrelina do fundo gástrico, do peptídio 1 semelhante ao glucagon (GLP-1, do inglês *glucagon-like peptide 1*) ileal e do polipeptídio Y (PYY) ileocólico fica alterada, de modo a reduzir o apetite.
- ▶ **Disabsorção.** Quando as alças jejunais alimentar e biliopancreática são curtas, pouco ou nada modifica a absorção dos macronutrientes (proteínas, gorduras e carboidratos). Mas alguns sais, em particular, o ferro e o cálcio, têm seu aproveitamento prejudicado porque não passam pelo duodeno, seu principal ponto de absorção. Quando se opta por alças alimentares e/ou biliopancreáticas mais longas,

visa-se reduzir parcialmente a absorção de macronutrientes, em especial, as gorduras. Isso pode aumentar a redução ponderal, mas também pode se acompanhar de diarreia, flatulência, esteatorreia e deficiências nutricionais. Não se deve associar alças longas com restrição acentuada por anel, pelo maior risco de desnutrição.

Na última década, desde que Wittgrove e Clark introduziram sua utilização, o emprego da via laparoscópica na DGY tem crescido, e o mesmo se deu na cirurgia bariátrica. Em âmbito internacional, já corresponde à via preferencial majoritária. Em nosso grupo de trabalho, é usada em cerca de 95% das DGY que realizamos atualmente. As principais vantagens da via laparoscópica são o menor desconforto pós-operatório, a recuperação mais rápida das atividades habituais e a ocorrência mínima de hérnias incisionais. Seus maiores inconvenientes são o custo elevado (quase o dobro do custo hospitalar) e o treinamento cirúrgico mais difícil e demorado, que pode aumentar o risco no período de aprendizado da equipe.

Introduzimos as DGY no Brasil em 1993 e desde então nosso grupo já aplicou essas operações no tratamento cirúrgico de mais de 20.000 obesos graves. Por muitos anos, usamos preferencialmente a técnica de Fobi e Capella (Figura 73.4), com alça alimentar de 100 cm e segmento jejunal biliopancreático de 30 a 50 cm.

A redução percentual média do peso pré-operatório registrada no seguimento de nossos pacientes está representada na Figura 73.5.

Observa-se que a perda de peso rápida nos primeiros meses vai diminuindo depois e alcança um patamar entre o 10º e o 30º mês, correspondente à redução ponderal média que oscila entre 36,9 e 40,9% abaixo do peso pré-operatório. Entre 3 e 5 anos, nota-se tendência a ligeira recuperação ponderal, tendendo a 35% de perda. Note-se que, embora as médias correspondam à maioria, em 5 anos observamos recidiva, ou seja, recuperação total ou da maior parte do peso perdido, em 9,3% dos pacientes acompanhados. Estas falhas também são relatadas em grandes séries da literatura.

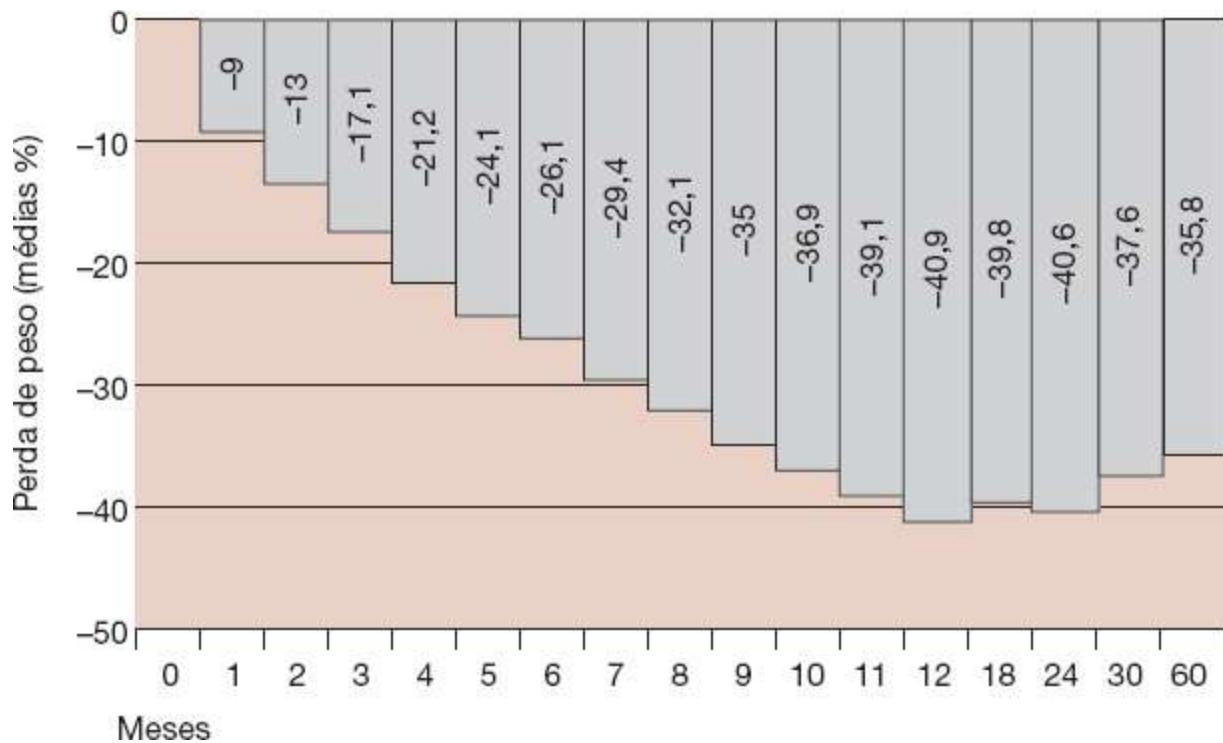


Figura 73.5 Perda percentual média de peso (cumulativa) no pós-operatório tardio.

Com relação à comorbidade, observa-se progressiva melhora da sintomatologia acompanhando a redução ponderal, chegando em muitos casos ao desaparecimento de manifestações clínicas. Exemplos mais gratificantes observam-se com os diabéticos tipo 2. Em 150 casos estudados, no pré-operatório, registramos que, em 12% deles, os pacientes só souberam do diagnóstico durante os exames preparatórios; 16% faziam uso de insulina e 2%, outros hipoglicemiantes; 34% tomavam 2 medicamentos orais e 38% tomavam apenas 1 (Figura 73.6).

Dezoito meses depois da operação e de perdas ponderais médias de 35 a 40%, apenas 14% desses pacientes ainda tomavam medicação oral. Nenhum deles tomava insulina e 86% não usavam qualquer medicação para o diabetes (Figura 73.7).

As DGY não são isentas de complicações e sequelas tardias. As mais comuns são: hérnia incisional quando a via é a convencional (5 a 10%) – ocorre raramente quando a via é laparoscópica; colelitíase, na fase de emagrecimento intenso dos primeiros meses (10 a 15%); deslizamento do anel de silicone (que exige remoção ou reposicionamento por cirurgia), causando suboclusão da anastomose gastrojejunal, seguida de vômitos e dificuldade de nutrição (2,5%); erosão do anel para o lúmen da bolsa gástrica (0,5%). Neste último caso, a remoção pode ser feita por via endoscópica, sem necessidade de

reoperação. As sequelas que mais preocupam são as nutricionais: anemia é a mais comum e deve ser objeto constante de vigilância no acompanhamento, com maior ênfase em mulheres jovens, que perdem sangue mensalmente pela menstruação. Hipoalbuminemia pode ocorrer pela ingestão insuficiente de proteínas, mais difíceis de ingerir do que os carboidratos após restrição mecânica, principalmente para quem não tem boa dentição (idosos, população carente). Carências de minerais, como cálcio, zinco e selênio, podem causar deficiências ósseas, de pele e cabelos. Carências de vitaminas, especialmente B12, B1 e B2, podem originar sintomas neurológicos, sanguíneos e digestivos. Boa parte dessas complicações por excesso de restrição resultam do anel associado à DGY. A ingestão de proteínas fibrosas, como a da carne vermelha, fica especialmente prejudicada, contribuindo para as carências citadas. Por isso, desde 2006 preferimos a DGY sem anel.

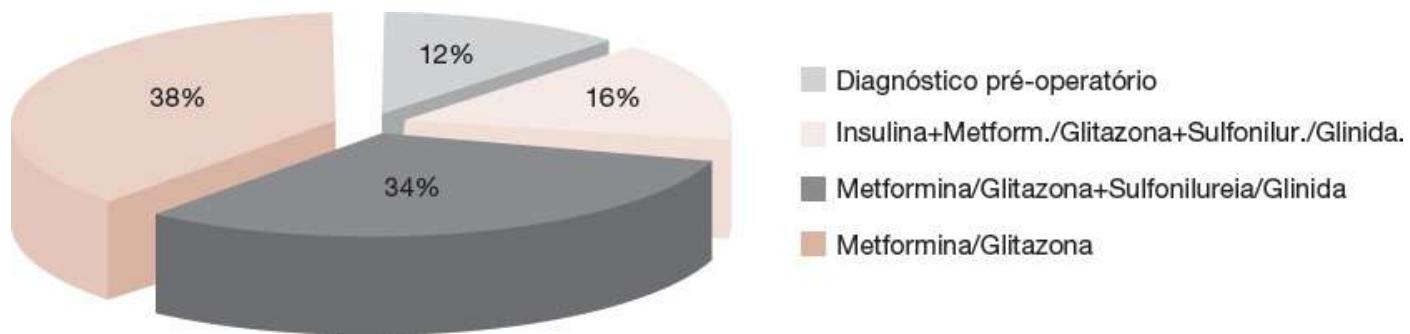


Figura 73.6 Medicamentos em uso no pré-operatório de 150 obesos diabéticos tipo 2.

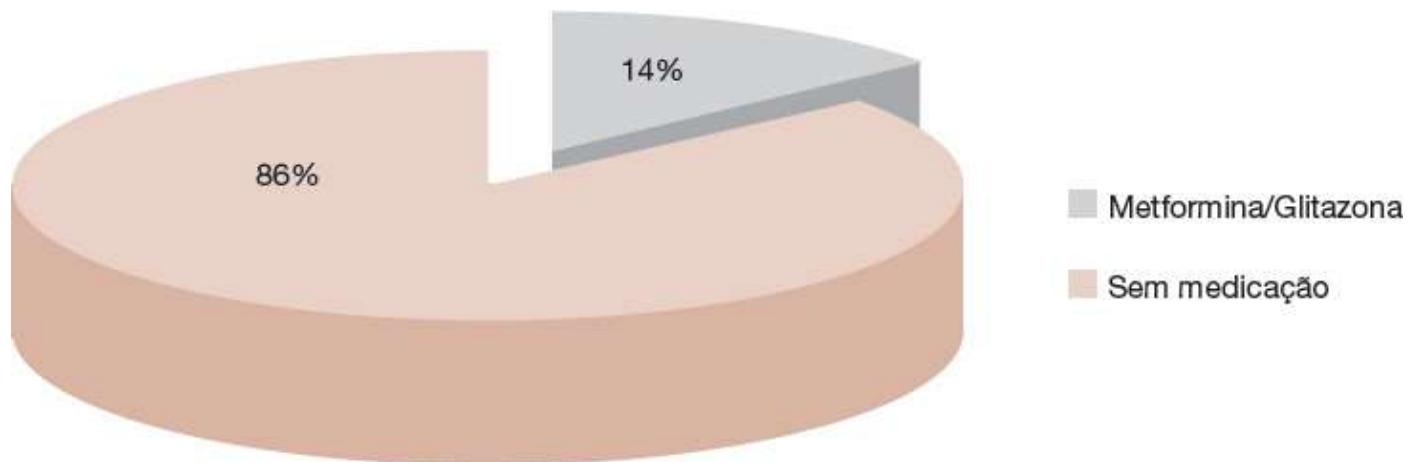


Figura 73.7 Medicamentos antidiabetes em uso 18 meses após a operação.

Há uma categoria de operações bariátricas que atua menos por limitar a ingestão de alimentos e mais por diminuir a absorção dos nutrientes ingeridos. São as denominadas derivações biliopancreáticas: operação de Scopinaro (Figura 73.8) e o *duodenal switch* ou troca duodenal (Figura 73.9). Em ambas, o receptáculo gástrico é diminuído por gastrectomia horizontal (Scopinaro) ou vertical (*duodenal switch*). Entretanto, a capacidade de ingestão é bastante razoável, como a de um gastrectomizado parcial. A diminuição de boa parte da absorção se obtém pelos desvios no trânsito alimentar, de modo a criar uma alça biliopancreática, pela qual não transita alimento, uma alça alimentar, pela qual não transitam a bile e o suco pancreático e apenas um segmento curto de íleo de 0,5 a 1 metro, no qual se encontram os nutrientes e os sucos digestivos, mas onde a absorção não é completa. A operação de Scopinaro tem sido praticada no Rio Grande do Sul por Luiz Pereira Lima desde 1991, bem antes que se difundisse por outros centros nacionais. Em Belo Horizonte, Dyker de Paiva (em 2000) realizou pela primeira vez no mundo este procedimento por videolaparoscopia.

A perda de peso é expressiva (35 a 40%, semelhante à da operação de Fobi e Capella), com recidivas da ordem de 10% dos casos em 8 anos. Seus efeitos metabólicos favoráveis sobre diabetes tipo 2 e hiperlipemias são os mais proeminentes. Embora estas operações possibilitem refeições mais confortáveis e sejam bem toleradas pela maioria dos operados, seus efeitos indesejáveis podem ser muito incômodos. Uma minoria pode ter diarreia e/ou flatulência fétida que dificultam o convívio e são de controle difícil. Distúrbios nutricionais, com anemia e carência proteica, vitamínica e mineral, não são raros e exigem acompanhamento mais próximo do que as DGY. Este tipo de operação corresponde a cerca de 5% do volume de cirurgia bariátrica e pode ser feito por via convencional ou videolaparoscopia. Em 1999, participamos da primeira operação de *duodenal switch* no Brasil com Aniceto Baltasar.



Figura 73.8 Derivação biliopancreática de Scopinaro.



Figura 73.9 Derivação biliopancreática com *duodenal switch*.

Nos últimos anos, têm surgido novas propostas que poderão ampliar o leque de opções da cirurgia bariátrica. Vamos comentá-las resumidamente.

A gastrectomia vertical (*gastric sleeve*) foi proposta inicialmente como uma primeira etapa do *duodenal switch*. Este procedimento, bastante complexo do ponto de vista técnico, representa às vezes um risco cirúrgico elevado, principalmente em superobesos ($IMC > 50 \text{ kg/m}^2$). Para diminuir as probabilidades de complicações imediatas graves, adotou-se a alternativa de se fazer primeiro o tempo gástrico, a

gastrectomia vertical (Figura 73.10), para, após perda parcial do peso, executar-se a abordagem intestinal, a troca duodenal propriamente dita (Figura 73.9). Diante da redução ponderal satisfatória observada em vários casos, os cirurgiões decidiram limitar-se apenas à primeira fase, suspendendo a etapa intestinal, que poderá ser efetuada futuramente, caso necessário. Em caso de perda ponderal insuficiente, outra alternativa é complementar com uma DGY (Figura 73.4).

A gastrectomia vertical age por restrição mecânica, já que transforma o estômago em um tubo estreito, e, por remover a região gástrica que mais produz ghrelina, diminui o apetite.

São relatadas recidivas, bem como complicações imediatas, sendo as mais frequentes as deiscências na linha da ressecção. A gastrectomia vertical isolada tem sido bem recebida pelos especialistas, principalmente em casos de cirrose hepática incipiente, que pode evoluir com hipertensão portal e varizes de fundo gástrico, cuja abordagem endoscópica ficaria impossível em um estômago excluso (DGY). Outra vantagem é não excluir o duodeno do trânsito alimentar, mantendo assim preservada a absorção de ferro, cálcio e outros nutrientes. Isto tem importância especial em pacientes com tendência a anemia, principalmente mulheres em idade fértil. Já existem relatos de séries com mais de 5 anos de acompanhamento sendo polêmicas as vantagens e desvantagens deste método quando comparado a DGY, em especial quanto às taxas de recidivas da obesidade a longo prazo e quanto ao efeito adverso sobre o refluxo gastresofágico. A gastrectomia vertical isolada (GVI) é atualmente a segunda técnica mais preferida tanto no Brasil como no mundo, perdendo apenas para a DGY.

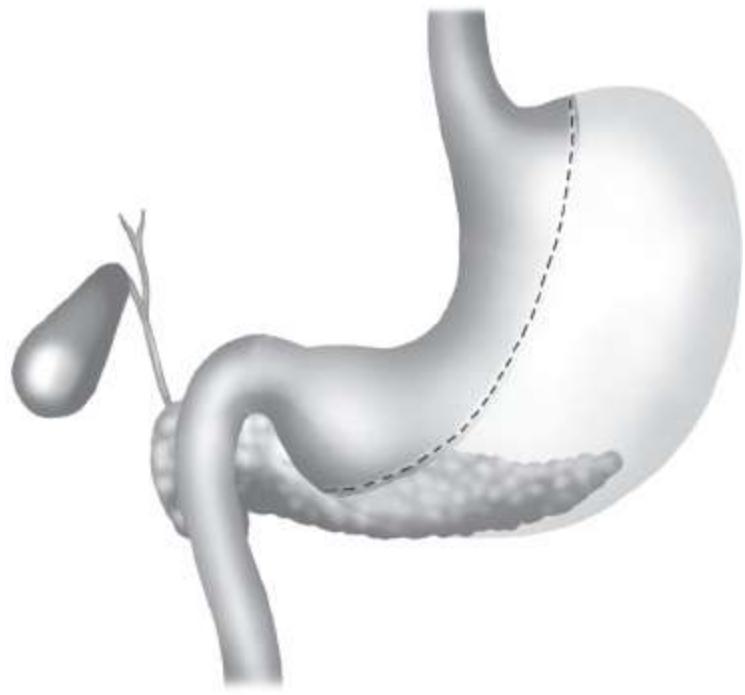


Figura 73.10 Gastrectomia vertical isolada.

Novas propostas cirúrgicas

- A omentectomia é defendida por alguns como recurso para reduzir rapidamente os efeitos negativos da gordura visceral sobre o metabolismo glicídico e lipídico, a trombogênese e a aterogênese. É proposta como procedimento isolado ou associado a outros. Isoladamente, seu efeito duradouro não está comprovado. É de se admitir que os outros locais de depósito de gordura visceral possibilitarão a reposição do contingente perdido se o paciente não emagrecer. Por outro lado, sabemos que é a gordura visceral a primeira que diminui com o emagrecimento, seja obtido por método clínico ou cirúrgico. Por isto, parece-nos desnecessário privar o organismo da função protetora do omento em situações abdominais agudas (úlcera perfurada, apendicite, diverticulite etc.). Ele pode simplesmente reduzir seu conteúdo lipídico pelo emagrecimento proporcionado por um método mais permanente
- Santoro propõe a associação de uma gastrectomia vertical e omentectomia a uma ressecção ou derivação de parte do intestino proximal (Figura 73.11), fazendo com que o alimento não digerido chegue mais rapidamente ao intestino distal. Aí estimularia a produção de GLP-1 e PYY, que têm efeito sacietógeno, estimulado das células beta e benéfico ao metabolismo lipídico e glicídico. Não obstante

alguns resultados iniciais animadores, falta ainda demonstrar o papel de cada um desses diferentes componentes associados, bem como sua eficácia a longo prazo e seus eventuais inconvenientes

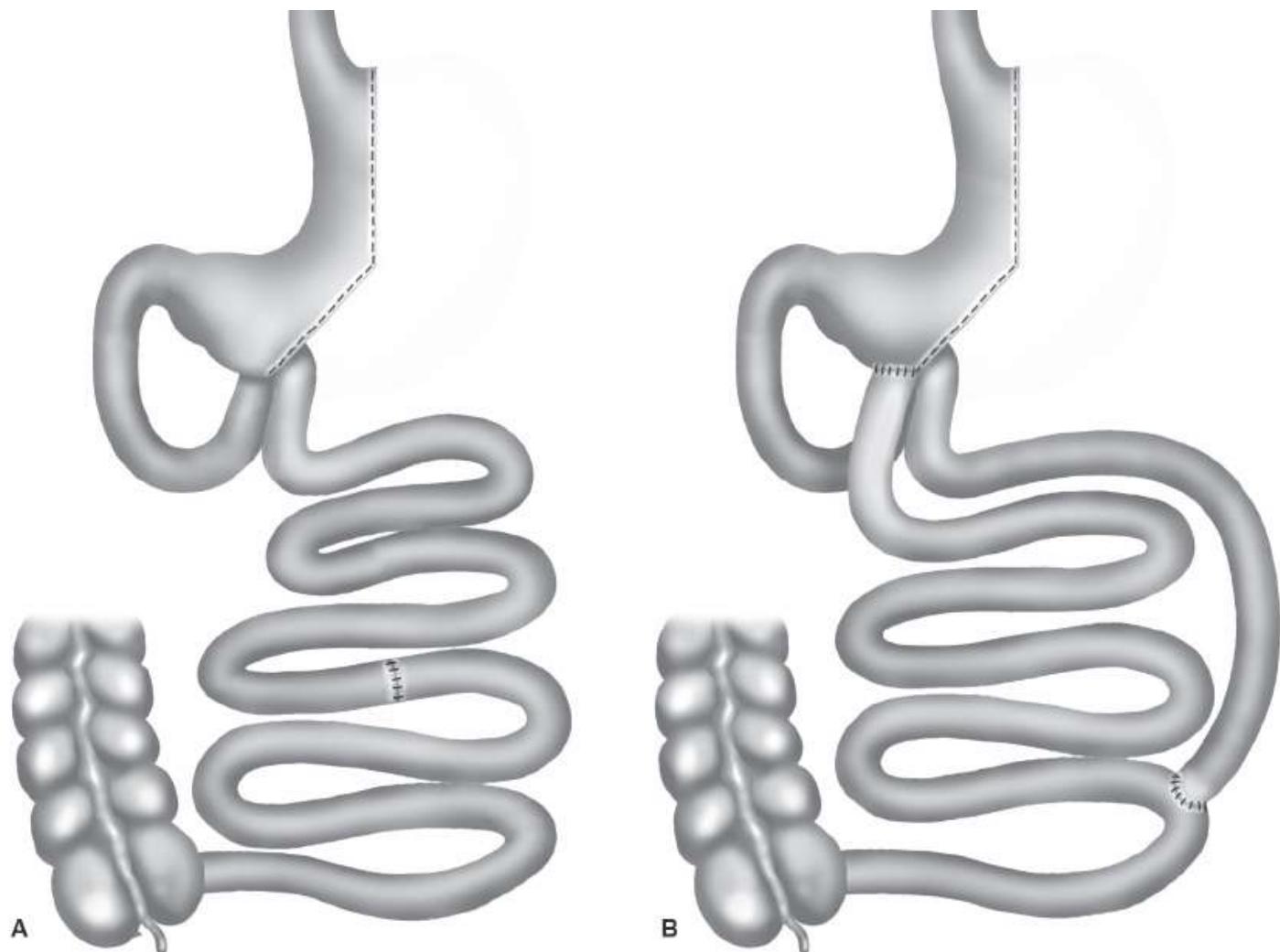


Figura 73.11 Proposta de Santoro: ressecção (A) ou bipartição (B) intestinal + gastrectomia vertical.

- De Paula *et al.* propõem a associação de gastrectomia vertical à transposição de um segmento ileal de 100 cm para o jejuno proximal (Figura 73.12). A transposição do intestino distal para uma posição proximal provocaria estimulação precoce de GLP-1 e PYY e os mesmos benefícios do procedimento anterior, sem ressecção ou exclusão de parte do intestino. Os resultados iniciais são animadores, mas ainda carecem de confirmação por seguimento mais longo

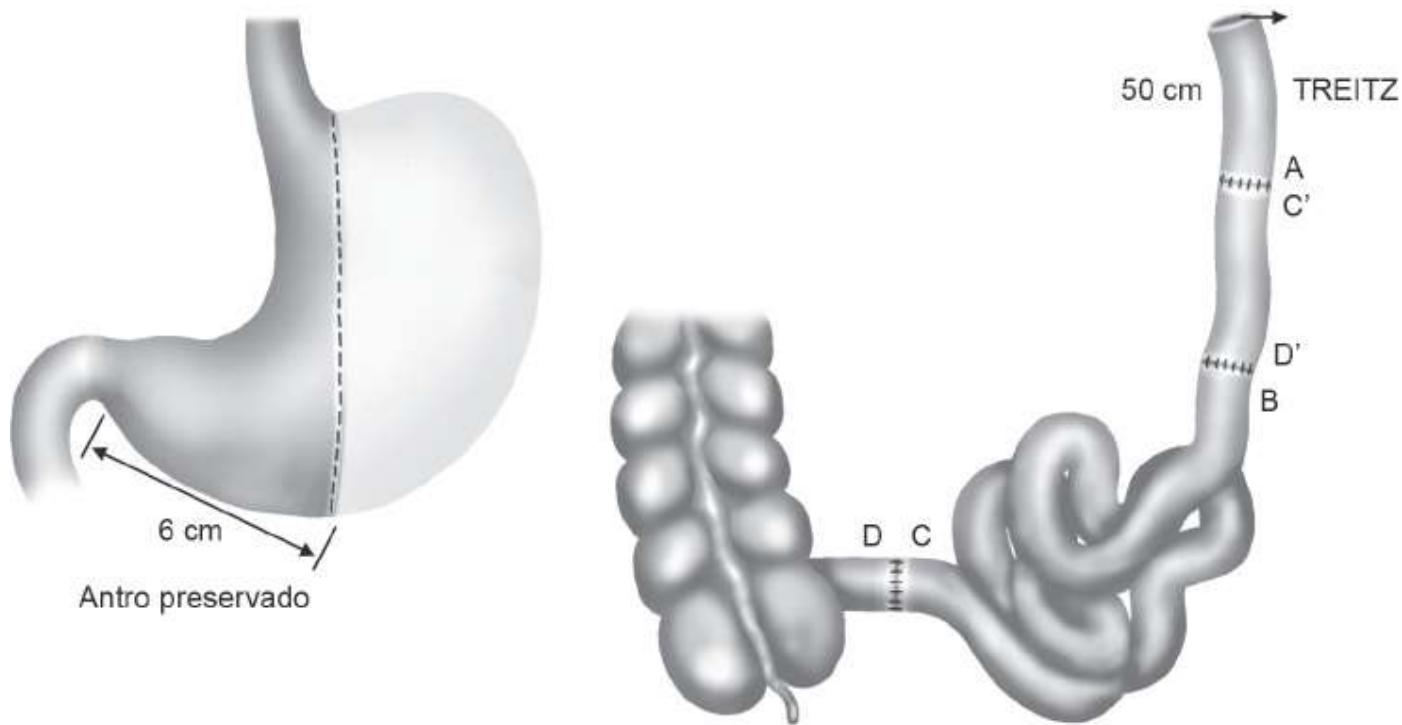


Figura 73.12 Proposta de De Paula *et al.*: gastrectomia vertical + interposição ileal no jejuno.

- Rubino e Marescaux realizaram em ratos diabéticos não obesos uma derivação apenas do duodeno e pequena porção do jejunum proximal. Observou perda de peso pouco expressiva, mas regressão da hiperglicemias que atribui a mudanças da estimulação de fatores humorais originados no duodeno (talvez o peptídio inibidor gástrico [GIP]). Propõe esse modelo para o tratamento do diabetes tipo 2 humano, desde que haja reserva de células beta no pâncreas. Argüelles-Sarmiento *et al.*, no México, realizaram o procedimento em 8 pacientes diabéticos tipo 2, com redução dos níveis glicêmicos e diminuição da necessidade de insulina e/ou hipoglicemiantes orais. Além disso, é necessário obter observações mais demoradas, bem como identificação mais clara dos mecanismos envolvidos. Estes estudos fazem parte de protocolos internacionais em andamento.

Considerações finais

Após mais de meio século de existência, a cirurgia bariátrica alcançou grande progresso técnico, a ponto de tornar os procedimentos bastante seguros. As técnicas consagradas (GVB, banda gástrica, DGY em suas diversas variantes, as derivações

biliopancreáticas e GVI) oferecem a possibilidade de tratamento eficaz e duradourc para a obesidade grave. No entanto, esses métodos não estão livres de inconvenientes e riscos. A indicação cirúrgica deve levar em conta os prós e contras das operações com vistas a cada paciente. Este deve ser informado e preparado adequadamente. É de extrema importância buscar-se um acompanhamento duradouro para a obtenção de bons resultados e prevenção de possíveis sequelas nutricionais. Para isso, é necessário o trabalho em equipe multiprofissional.

Novas propostas cirúrgicas estão surgindo na perseguição do ideal de procedimentos cada vez mais seguros, eficazes e isentos de efeitos indesejáveis. Alguns desses novos métodos visam mais ao controle e à cura dos efeitos metabólicos do que do excesso de peso. É alta a frequência na sociedade moderna de diabetes tipo 2, hiperlipemias, aterosclerose e outras enfermidades graves que acompanham a obesidade mesmo em grau moderado. Se o valor das novas propostas se confirmar, teremos a nossa disposição armas poderosas contra doenças de consequências letais.

Bibliografia recomendada

- Almogy G, Crookes PF, Anthone GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk superobese patient. *Obes Surg*. 2004; 14 (4): 492-7.
- Argüelles-Sarmiento J, Bernal-Velázquez HM, Andujo-Vasquez L. Duodeno-jejuna exclusión in the treatment of type 2 diabetes mellitus: report on the first 8 non-obese or moderately obese diabetic patients. *Obes Surg*. 2005; 15 (5): 727.
- Baltasar A, Serra C, Perez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multipurpose bariatric operation. *Obes Surg*. 2005; 15 (8): 1124-8.
- Belachew M, Monami B. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding: technique and preliminary results. *Obes Surg*. 1995; 5: 258, Abstract.
- Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O, Simard S, Marceau P. Twenty years of biliopancreatic diversion: what is the goal of the surgery? *Obes Surg*. 2004; 14: 160-4.
- Brolin RE. Metabolic deficiencies and supplements following bariatric operations. In Martin L. *Obesity surgery*. New York: McGraw-Hill, 2004.
- Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery Worldwide 2003. *Obes Surg*. 2004; 14 (9): 1157-64.
- Capella RF. Vertical banded gastroplasty – gastric bypass. *Obes Surg*. 1993; 3: 95, Abstract.

- Capella RF, Capella J, Mandac H, Nath P. Vertical banded gastroplasty – gastric bypass. *Obes Surg.* 1991; 1: 219, Abstract.
- De Paula AL, Macedo ALV, Prudente AS, Queiroz L, Schraibman V, Pinus J. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition (“neuroendocrine brake”) – pilot study of a new operation. *Surgery for Obesity and Related Diseases.* 2006; 2 (4): 464-67.
- Deitel M, Gagner M, Erickson AL, Crosby RD. Third International Summit: current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2011; 7:749-59.
- Favretti F, Cadiere GB, Segato G, Bruyns G, De Marchi F, Himpens J, Foletto M, Chelala E, Lise M. Insights into the technique of laparoscopy adjustable gastric banding (lap-band). *Obes Surg.* 1996; 5: 244, Abstract.
- Fobi MAL. Vertical banded gastroplasty vs gastric bypass: 10 years follow-up. *Obes Surg* 1993; 3: 161-3.
- Fobi MAL, Lee H, Felahy B, Che K, Ako P, Fobi N. Choosing an operation for weight control, and the transected banded gastric bypass. *Obes Surg.* 2005; 15 (1): 114-21.
- Fobi MAL, Lee H, Fleming A. The surgical technique of the banded Rou-en-Y gastric bypass. *J Obesity Weight Reg.* 1989; 8: 99-102.
- Forsell P. The Swedish adjustable gastric band in the treatment of morbid obesity. In: Deitel M. Update: surgery for the morbidly obese patient. Toronto: FD- Communications, 2000.
- Garrido Jr. AB, Oliveira MR, Gama-Rodrigues JJ, Jacob CE. Cirurgia da Obesidade Mórbida. In: Gama-Rodrigues JJ, Del Grande JC, Martinez JC. Tratado de clínica cirúrgica do sistema digestório. São Paulo: Atheneu, 2004. pp. 758-64.
- Kuzmak LI. Gastric banding. In: Deitel M (ed). *Surgery for the morbidly obese patient*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989. pp. 225-59.
- Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg.* 1982; 117: 701-6.
- Mason EE. Vertical banded gastroplasty in the severe obese under age twenty-one. *Obes Surg* 1995; 5: 23-33.
- Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am.* 1967; 47: 1345-52.
- Miller K, Hell E. Laparoscopic adjustable gastric banding. A retrospective 4-year follow up study. *Obes Surg* 1999; 9: 183-87.
- Mognol P, Chosidow D, Marmuse JP. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial bariatric operation for high-risk patients: initial results in 10 patients. *Obes Surg.* 2005; 15 (7): 1030-3.
- Paiva DS, Lima LB. Derivação biliopancreática – cirurgia de Scopinaro - videolaparoscópica. In: Silva RS. Cuidados pré e pós-operatórios na cirurgia da obesidade. Porto Alegre: Age, 2005.

- Payne JH, Dewind LT. Surgical treatment of obesity. Am J Surg. 1969; 118: 141-7.
- Pories WJ, Flickinger EG, Meelheim D, Van Rij AM, Thomas FT. The effectiveness of gastric bypass over gastric partition in morbid obesity. Consequence of distal gastric and duodenal exclusion. Ann Surg. 1982; 196: 389-99.
- Rosenthal RJ, Diaz AA, Arvidsson *et al.* International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of > 12,000 cases. Surg Obes Relat Dis. 2012; 8:8-19.
- Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. Ann Surg. 2004; 239 (1): 1-11.
- Santoro S. Técnica evolutiva: ponto. Einstein. 2006; 4 (supl.1): 138-47.
- Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Traverso E, Papadia F, Camerini G. Biliopancreatic diversion: two decades of experience. In: Deitel M. Update: surgery for the morbidly obese patient. Toronto: FD-Communications, 2000.
- Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J, Hellers G, Arner P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002; 26 (2): 193-9.
- Wittgrove AC, Clark W, Schubert KR. Laparoscopic gastric bypass, Rou-en-Y technique and results in 75 patients with 3-30 month follow-up. Obes Surg 1996; 6: 500-4.

Princípios Básicos do Tratamento

Seção A | Indicações e Objetivos

*Luiz Vicente Berti, Thomas Szego, Carlos José Lazzarini Mendese
Pedro Paulo de Paris Caravatto*

Introdução

A obesidade e o sobrepeso atingiram proporções epidêmicas no Brasil e afetam mais de 60% da população em nosso país. Dados recentes de pesquisa realizada por Toledo *et al.* coordenada por Berti com apoio da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica estimam 8 milhões de obesos mórbidos, 29 milhões de obesos e mais de 80 milhões de indivíduos com sobrepeso (Tabela 74.1).

O tratamento clínico com reeducação alimentar, psicoterapia, condicionamento físico e possível associação de medicamentos, apesar de ter bom resultado para redução do peso, apresenta grande índice de recidiva da obesidade.

Faz-se necessário, em alguns destes pacientes, o uso de tratamentos de maior eficiência e menor recidiva.

Indicações

Na tentativa de estandardizar a indicação para tratamento operatório em pacientes portadores de obesidade, utiliza-se o índice de massa corporal (IMC), que se expressa pelo peso medido em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado (kg/m^2), conforme demonstrado na Tabela 74.2.

Tabela 74.1 Prevalência estimada de obesidade e sobrepeso no Brasil

Cenário Brasil	
Sobrepeso	42% mulheres (2007: 51%)
	38% homens (2007: 50%)
Obesidade	19% mulheres (2007: 14%)
	18% homens (2007: 11%)
Obesidade mórbida	5% mulheres (2007: 4%)
	3% homens (2007: 2%)
Projeção Brasil	
Sobrepeso	80.800.000 pessoas (2007: 63.555.180 pessoas)
Obesidade	29.290.000 pessoas (2007: 15.079.000 pessoas)
Obesidade mórbida	8.080.000 pessoas (2007: 3.739.000 pessoas)

Há críticas na utilização desta classificação e já se estuda um esforço de sociedades clínicas e cirúrgicas em busca de classificação em escore (II Fórum Metabólico – O Brasil em Busca de Soluções – SBCBM, CBC, CBCD, ABES SBEM e SBD), pois o IMC não é capaz, isoladamente, de avaliar a gravidade da obesidade pois não leva em conta a quantidade de massa magra, distribuição da gordura corpórea, sexo, etnia e grau de aptidão. Mas ainda, quer pela cultura, praticidade e também principalmente pela interferência econômica de fontes pagadoras, é a maneira utilizada para classificação da obesidade e definição dos grupos candidatos à cirurgia.

Os critérios aceitos para indicação do tratamento cirúrgico da obesidade foram definidos por especialistas em reunião promovida pelo National Institutes of Health (NIH) nos EUA em 1991. Por este consenso ficou estabelecido, de modo geral, que os critérios de elegibilidade para cirurgia bariátrica incluíam pacientes com $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou ainda com $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ quando portadores de comorbidades de alto risco relacionadas com a obesidade, tais como doenças cardiopulmonares (apneia obstrutiva do sono [AOS] grave, síndrome de Pickwick e cardiomiopatia relacionada com a obesidade) ou diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) descompensado. Outra indicação para pacientes nesta faixa de IMC incluía aqueles com problemas físicos, tais como:

artropatias e dificuldade para deambulação e para o desempenho das funções profissionais e familiares.

Em 1994, realizou-se uma revisão do consenso do NIH e, a partir desta data, todos os pacientes com IMC entre 35 e 40 kg/m² que apresentavam pelo menos uma comorbidade relacionada com a obesidade eram candidatos à cirurgia bariátrica (CB), desde que comprovado o insucesso de tratamento clínico realizado anteriormente.

Tabela 74.2 Classificação de obesidade pelo índice de massa corporal (IMC).

	IMC (kg/m ²)
Peso saudável	18,5 a 24,9
Sobrepeso	25 a 29,9
Obesidade grau 1	30 a 34,9
Obesidade grau 2	35 a 39,9
Obesidade grau 3	40 a 49,9
Superobesidade	50 a 59,9
Supersuperobesidade	≥ 60

Inicialmente estabeleceu-se a idade limite de 65 anos para realização da cirurgia. Entretanto, diversos relatos da literatura demonstrando o sucesso deste tipo de tratamento para a população idosa, com taxas semelhantes de complicações quando comparadas àquelas observadas na população mais jovem, levaram à ampliação da indicação de cirurgia para pacientes acima de 65 anos assim como para jovens entre 16 e 18 anos. Nestes grupos, a análise deve ser realizada individualmente, avaliando risco nos idosos e discutindo a indicação com endocrinologista e pediatras além de ter a anuência dos pais, no caso dos adolescentes.

As contraindicações, por sua vez, não foram discriminadas nos consensos e relatórios mencionados anteriormente, embora admita-se que o elevado risco cirúrgico, secundário a condições clínicas tais como insuficiência cardíaca congestiva grave ou coronariopatias graves, assim como a dependência ao álcool ou a substâncias psicoativas e distúrbios psiquiátricos graves, são fatores que contraindicam a realização de cirurgia.

Objetivos

O objetivo primordial da CB é promover a redução significativa do peso e sua manutenção a longo prazo, resultando em resolução completa ou melhora substancial das doenças relacionadas com a obesidade (Tabela 74.3).

A redução da porcentagem de gordura corporal – principalmente a gordura visceral – observada após a cirurgia está associada a redução da resistência periférica à insulina (RI) e melhor controle dos níveis glicêmicos, redução dos níveis circulantes de ácidos graxos livres (AGL), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) e proteína C reativa e aumento dos níveis de adiponectina. Além disso, como resultado da redução significativa da pressão intra-abdominal que ocorre após a perda de peso, observa-se melhora de incontinência urinária, refluxo gastresofágico, hipertensão arterial sistêmica (HAS), pseudotumor cerebral, insuficiência venosa periférica e hipoventilação.

Os benefícios mecânicos que decorrem da perda de peso já foram extensamente estudados na literatura e incluem menor carga sobre as articulações, aumento da complacência pulmonar, diminuição da quantidade de tecido adiposo na região cervical, o que implica menor grau de obstrução de via respiratória superior, facilita a respiração e diminui a incidência de AOS. Além disso, há importante melhora da “doença da alma”, com melhora do humor, da autoestima e da qualidade e quantidade de vida.

Tabela 74.3 Efeitos da cirurgia bariátrica sobre as comorbidades relacionadas com a obesidade.

Comorbidade	Incidência pré-operatória (%)	% remissão após a cirurgia ($\Delta t > 2$ anos)
DM2, IG, HG	34	85
Hipertensão	26	66
Hipertrigliceridemia e HDL-c reduzido	40	85
Apneia do sono	22 (homens)	40
Síndrome de hipoventilação do obeso	12	76

Adaptado do Greenway. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996; 25:1005-27. DM2: diabates mellitus tipo 2.

Outros benefícios clínicos incluem melhora da função cardíaca e redução dos níveis pressóricos devido a alterações hemodinâmicas, tais como diurese, natriurese, redução da volemia (água e sangue). Além disso, também são observados redução de triglicerídios e colesterol, melhora da motilidade, redução de infecções relacionadas com obesidade (p. ex., dermatites), redução da incidência de úlceras varicosas, esteatose hepática, asma, síndrome do ovário policístico (SOP) e infertilidade, pois muitas pacientes obesas conseguem realizar o sonho da maternidade após a diminuição de seu peso, antes praticamente impossível pelas alterações hormonais causadas pela obesidade mórbida.

É importante salientar a atuação da CB na regulação e modulação dos enterormônios, como ghrelina, peptídio YY3-36 e peptídio 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) sobre o controle de doenças associadas à obesidade, sobretudo o diabetes e o controle do apetite.

Observa-se que as cirurgias que envolvem a confecção de derivações do intestino proximal promovem redução dos níveis glicêmicos de pacientes diabéticos precocemente, poucos dias após a cirurgia, antes mesmo de haver uma perda de peso efetiva. Foi detectado que pacientes que faziam uso de insulina geralmente descontinuavam o tratamento 6 semanas após a cirurgia. A partir destes achados foi possível sugerir que o mecanismo de controle do DM2 obtido com este procedimento ocorre principalmente como resultado da alteração da produção de enterormônios, secundária à modificação do trânsito gastrintestinal normal e não exclusivamente à perda de peso, caracterizando a cirurgia como metabólica.

As taxas de controle do DM2 em pacientes submetidos à CB variam de 40 a 100% conforme o tipo de procedimento realizado. Procedimentos associados a melhores índices de remissão do DM2 são a derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR) e as cirurgias disabsortivas (Tabela 74.4). Nota-se que pacientes submetidos à cirurgia de DGYR apresentam níveis adequados de glicemia por mais de 14 anos após o procedimento cirúrgico. Tais resultados são superiores aos observados em pacientes submetidos a procedimentos puramente restritivos.

A prevenção da incidência de DM2 também pode ser observada após a realização

de CB, provavelmente em decorrência da redução da RI promovida pela perda de peso.

Long *et al.* observaram redução significativa no risco de desenvolver DM2 em pacientes com níveis elevados de glicemia que foram submetidos à DGYR e a redução da prevalência de síndrome metabólica (SM) após a realização de DGYR.

Buchwald *et al.*, em metanálise que incluiu 22 mil pacientes, observaram que uma perda de 61% do excesso de peso promovia melhora substancial do DM2, hipertensão, dislipidemia e apneia do sono.

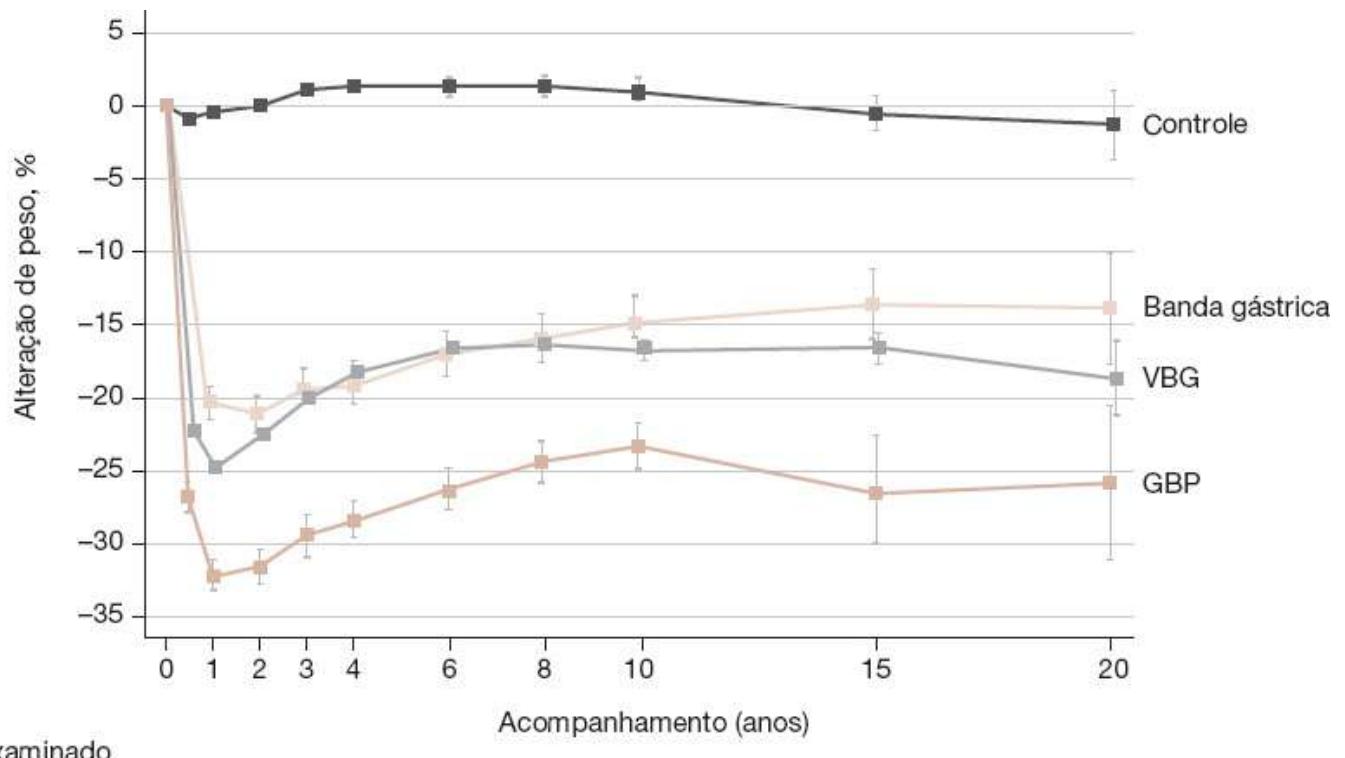
Maggard *et al.* relatam redução média de 20 kg a 30 kg, que é mantida por pelo menos 10 anos após a cirurgia bariátrica, e está associada à redução da incidência de comorbidades.

Tabela 74.4 Taxas de remissão de DM2 após cirurgia bariátrica.

Procedimento	% remissão
Gastoplastia vertical (Mason)	75 a 83
Banda gástrica ajustável	40 a 47
Derivação gástrica em Y-de-Roux	83 a 92
Derivação biliopancreática	95 a 100

Adaptada de Greenway *et al.* Arch Surg. 2002; 137:1109-17.

Cabe mencionar o estudo SOS, cujos resultados demonstram a superioridade do tratamento cirúrgico da obesidade quando comparado ao tratamento clínico. Os autores observaram melhora substancial no controle de DM2, hipertrigliceridemia, hiperuricemias e aumento dos níveis de HDL-colesterol. Além disso, observou-se que os procedimentos ditos restritivos produzem perda de peso menor em comparação aos procedimentos denominados mistos, tais como a DGYR (Figura 74.1). Todavia, decorridos 10 anos da cirurgia, hipertensão arterial (HA) e hipercolesterolemia apresentavam taxas semelhantes entre o grupo de pacientes operados e o grupo-controle (tratamento clínico).



Nº examinado

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Controle	2.037	1.490	1.242	1.267	556	176														
Banda gástrica	376	333	284	284	150	50														
VBG	1.369	1.086	987	1.007	489	82														
GBP	265	209	184	180	37	13														

Figura 74.1 Perda de peso após cirurgia bariátrica (DGYR × gastroplastia vertical > banda gástrica). VBG: gastroplastia por banda vertical; GBP: cirurgia de derivação gástrica; DGYR: derivação gástrica em Y-de-Roux.

Nas próximas seções serão detalhados os procedimentos aprovados até o momento pelo Conselho Federal de Medicina para o tratamento da obesidade mórbida, discutindo-se suas vantagens e desvantagens bem como suas principais indicações.

As operações outrora chamadas bariátricas caminham a passos largos para uma denominação mais adequada: “metabólicas”.

Esta nova denominação não só demonstra melhor entendimento do mecanismo de ação das operações, mas também sua função no controle de doenças como DM2, HA e dislipidemias. Essencial o conhecimento das diversas técnicas, suas aplicações, indicações e resultados esperados para que possamos adequar técnica ao paciente.

Bibliografia recomendada

- Brechner RJ, Farris C, Harrison S, Tillman K, Salive M, Phurrough S. Summary of evidence – bariatric surgery. Disponível em: <http://www.cms.hhs.gov/FACA/downloads/id26c.pdf>. Publicado em: 4/11/2004.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in JAMA. 2005; 293:1728]. JAMA 2004; 292:1724-37.
- Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare expands national coverage for bariatric surgery procedures. Disponível em: <https://www.cms.hhs.gov/apps/media/press/release.asp?Counter1786>. Publicado em: 21/2/2006.
- Consensus Development Conference Panel. NIH conference: gastrointestinal surgery for severe obesity. Ann Intern Med. 1991; 115:956-61.
- Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity mechanisms of weight loss and diabetes resolution. J Clin Endocrinol Metab. 2004 89:2608-15.
- Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE, Carlson MJ. Role of the bypassed proximal intestine in the antidiabetic effects of bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. 2007; 3:109-15.
- Fatima J, Houghton SG, Iqbal CW *et al.* Bariatric surgery at the extremes of age. J Gastrointest Surg. 2006; 10:1392-6.
- Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Am J Clin Nutr. 1992; 55:615S-619S.
- Gonzalez R, Lin E, Mattar SG, Venkatesh KR, Smith CD. Gastric bypass for morbid obesity in patients 50 years or older: is laparoscopic technique safer? Am Surg. 2003; 69:547-53.
- Greenway FL. Surgery for obesity. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996; 25:1005-27.
- Greenway SE, Greenway FL III, Klein S. Effects of obesity surgery on non-insulin dependent diabetes mellitus. Arch Surg. 2002; 137:1109-17.
- Kral JG, Sjostrom LV, Sullivan MB. Assessment of quality of life before and after surgery for severe obesity. Am J Clin Nutr. 1992; 55:611S-614S.
- Lambert DM, Marceau S, Forse RA. Intra-abdominal pressure in the morbidly obese. Obes Surg. 2005; 15:1225-32.
- Long SD, O'Brien K, MacDonald KG Jr *et al.* Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes: a longitudinal interventional study. Diabetes Care. 1994; 17:372-5.
- MacGregor AM, Rand CS. Gastric surgery in morbid obesity: outcome in patients aged

- 55 and older. Arch Surg. 1993; 128:1153-7.
- Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp *et al*. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. Ann Intern Med. 2005; 142:547-59.
- Marceau P, Hould FS, Simard *et al*. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. World J Surg. 1998; 22:947-54.
- Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman H *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society & American Society for Bariatric and Metabolic Surgery Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. Surg Obes Relat Dis. 2008; 4:S109-S184.
- Murr MM, Siadati MR, Sarr MG. Results of bariatric surgery for morbid obesity in patients older than 50 years. Obes Surg. 1995; 5:399-402.
- National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity: Very low calorie diets. JAMA. 1993; 270:967-74.
- Pories WJ, MacDonald KG Jr, Morgan E *et al*. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. Am J Clin Nutr. 1992; 55:582S-585S.
- Rubino F, Gagner M. Potencial of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. Ann Surg 2002; 236:554-9.
- Rubino F, Gagner M, Gentilesch P *et al*. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. Ann Surg. 2004; 240: 236-42.
- Sarwer DB, Wadden TA, Fabricatore AN. Psychosocial and behavioral aspects of bariatric surgery. Obes Res. 2005; 13:639-48.
- Sjöström CD, Peltonen M, Hans W *et al*. Differentiates long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. Hypertension. 2000; 36:20-5.
- Sjöström CD, Peltonen M, Sjöström L. Blood pressure and pulse pressure during long term weight loss in the obese: the Swedish Obese Subjects (SOS) Intervention Study. Obes Res. 2001; 9:188-95.
- Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Mapeamento da obesidade no Brasil. Disponível em: http://www.sbcbm.org.br/asbcbm_pesquisa_obesidade_2007.php. Acesso em: 1/4/2010.
- Sugerman H, Windsor A, Bessos M, Kellum J, Reines H, DeMaria E. Effects of surgically induced weight loss on urinary bladder AACE/TOS/ASMBS. Bariatric Surgery Guidelines/Surgery for Obesity and Related Diseases 2008; 4: S109-S184.
- Sugerman H, Windsor A, Bessos M, Wolfe L. Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter, and obesity comorbidity. J Intern Med. 1997; 241:71-9.

- Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. *Surg Clin North Am.* 2001; 81:1063-75, vi.
- Sugerman HJ, DeMaria EJ. Gastric surgery for morbid obesity. In: Zinner MJ, Schwar SI, Ellis H, eds. *Maingot's abdominal operations*. 10th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1997: 1057-77.
- Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton WL III, Nakatsuka M, Sismanis A. Increased intr abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology.* 1997; 49:507-11.
- Sugerman HJ, DeMaria EJ, Kellum JM, Sugerman EL, Meador JG, Wolfe LG. Effect of bariatric surgery in older patients. *Ann Surg.* 2004; 240:243-7.
- Sugerman HJ, Felton WL III, Sismanis A, Kellum JM, DeMaria EJ, Sugerman E. Gastric surgery for pseudotumor cerebri associated with severe obesity [with discussion]. *Ann Surg.* 1999; 229:634-42.
- Toledo e Associados. Pesquisa de mercado e opinião pública. Pesquisa sobre obesidade no Brasil. Disponível em: www.sbcbm.org.br. Acesso em: 14 jul 2013.

Seção B | Banda Gástrica

Denis Pajecki

Introdução

A banda gástrica ajustável (BGA) é um dispositivo de silicone constituído de uma “cinta”, um cateter e um portal de ajuste (Figura 74.2). A face interna da cinta é formada por uma câmara oca que pode ser insuflada ou desinsuflada por meio da injeção de soro fisiológico no portal de ajuste e transferida a ela por cateter (Figura 74.3). A BGA é colocada ao redor da cardia por técnica cirúrgica videolaparoscópica e seu ajuste é realizado posteriormente, de maneira gradual, no consultório médico ou na sala de raios X, para controle radiológico. À medida que é feito o ajuste, a banda comprime a parede gástrica e diminui o diâmetro interno para a passagem de alimentos. Dessa maneira obriga o paciente a mastigar mais os alimentos e a comer mais devagar. Se a BGA não estiver bem ajustada, a restrição será insuficiente, o volume ingerido excessivo e a perda de peso, pequena. Por outro lado, se a insuflação for exagerada, haverá grande dificuldade para ingestão de alimentos sólidos. Nessa situação, o

paciente poderá apresentar disfagia, regurgitação e sintomas de refluxo gastresofágico. Quando isso ocorre, o paciente passa a ingerir alimentos mais facilmente deglutidos, tais como doces ou líquidos calóricos. A Figura 74.4 ajuda-nos a entender este conceito, muito importante para o sucesso do tratamento por este método.

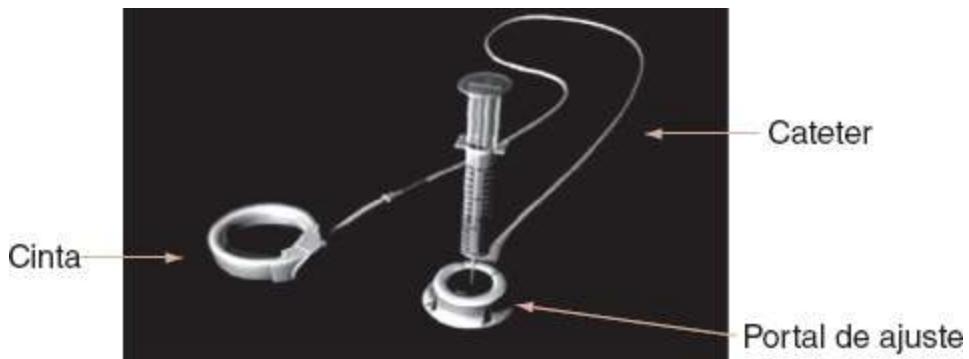


Figura 74.2 Banda gástrica ajustável.

A aplicação do método da BGA pode ser realizada em qualquer paciente com obesidade grau 2 ou 3 e indicação de tratamento cirúrgico. O método está contraindicado para pacientes sem condições clínicas ou psicológicas para se submeter a tratamento cirúrgico, definidas por avaliação clínica e psicológica pré-operatória. Não deve ser aplicada a pacientes com cirurgia prévia sobre a transição esofagogástrica e àqueles com hipertensão portal e varizes de esôfago. A BGA pode ser colocada em pacientes com pequenas hérnias hiatais (até 2 cm), mas, embora descrita por alguns autores, não recomendamos sua colocação em pacientes com grandes hérnias associadas, mesmo que sejam corrigidas no próprio ato cirúrgico.

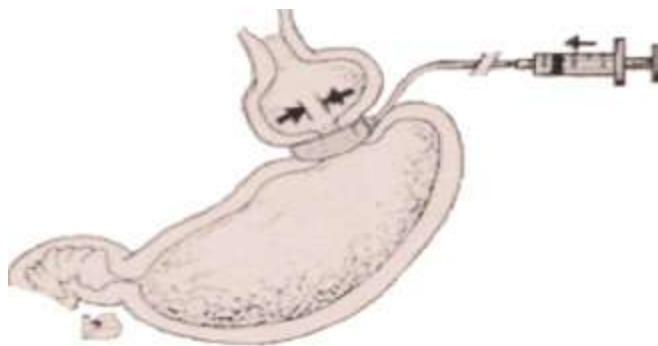


Figura 74.3 Mecanismo de ajuste: injeção de soro fisiológico pelo portal aumentando a compressão da parede gástrica e diminuindo o diâmetro de passagem.

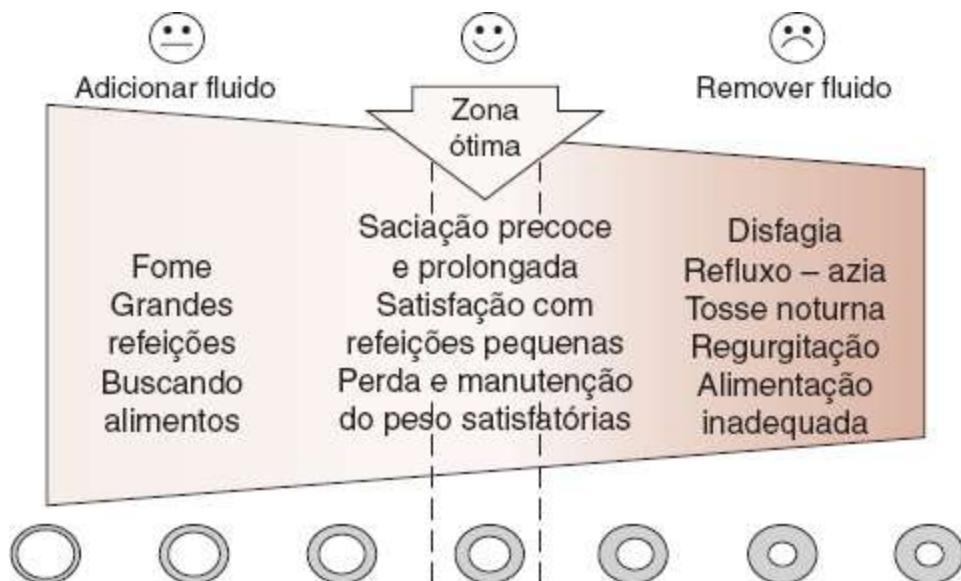


Figura 74.4 Diagrama para orientação do ajuste da banda. Com pouco ajuste o paciente tem fome, come em grandes volumes e não perde peso suficiente (lado esquerdo). Com ajuste excessivo o paciente tem disfagia e regurgitação, consumindo preferencialmente alimentos líquidos e hipercalóricos, podendo não perder ou até recuperar peso (lado direito). No ajuste ideal o paciente se satisfaz com pequenas quantidades de alimentos sólidos e tem perda de peso satisfatória (centro). Cortesia de Dixon e O'Brien.

A indicação da BGA passa por avaliação dos hábitos alimentares do paciente e de sua expectativa em relação à perda de peso. De modo geral, pacientes que habitualmente comem doces apresentam piores resultados. Outras situações preditivas de maus resultados com o método são: idade avançada, índice de massa corporal (IMC) elevado ($> 50 \text{ kg/m}^2$) e diabetes tipo 2 (DM2).

Pacientes “beliscadores” também podem ter dificuldades em perder peso e este hábito deve ser identificado e corrigido antes da operação. Os chamados “comedores de volume”, ou seja, que comem muito durante a refeição e têm horários mais ou menos regulares para elas costumam apresentar melhores resultados.

A expectativa é um fator importante. O paciente deve ter ciência de que a velocidade na perda de peso é menor com este método e que, em média, ela é menor por ser mais dependente de ajustes da alimentação.

Tabela 74.5 Tabela de resultados do tratamento cirúrgico da obesidade pelo método

da BGA em perda média de excesso de peso (% PEP) em meses (m) de acompanhamento.

Autor/ano	n	12 m	24 m	36 m	48 m	72 m	96 m
O'Brien, 2002	706	47	52	—	53	57	—
Weiner, 2003	984	984	—	—	—	—	59,3 [†]
Dargent, 2004	1.180	49	56	—	57	54	—
Buchwald, 2004*	1.848	—	47,5**	—	—	—	—
Cuneen, 2008*	28.980	—	—	50 a 56***	—	—	—
O'Brien, 2013	3.227	—	—	—	—	—	47
Dixon, 2012*	12.129	—	—	—	—	—	55

*Metanálise.

**Tempo de acompanhamento aproximado.

***Resultados comparativos entre 2 tipos (marcas diferentes) de banda. †Pacientes que completaram o período de acompanhamento.

Resultados

Os resultados do tratamento cirúrgico com a BGA em grandes séries estão sintetizados na Tabela 74.5. A Figura 74.5 mostra a variabilidade observada na perda de peso em uma série de 20 pacientes acompanhados prospectivamente no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) por 24 meses. Pacientes com ajuste inadequado e sem acompanhamento podem ser resgatados e voltar a perder peso após ajuste e reorientação.

A melhora das comorbidades após a colocação da BGA é dependente da perda de peso. Em estudos bem controlados há controle do DM2 em aproximadamente 55% dos casos, da hipertensão arterial (HA) em 70%, da apneia do sono em 90% e redução de 60% dos níveis séricos de triglicerídos (TG). Também é observada melhora

significativa da qualidade de vida avaliada por diferentes índices.

Complicações

As complicações tardias mais frequentes são o prolapsão do estômago por baixo da banda (deslizamento) e a erosão da banda para dentro do estômago (migração). O deslizamento ocorre em até 5% dos casos nas grandes casuísticas e o quadro clínico é caracterizado por intolerância alimentar, vômitos pós-prandiais e sintomas de refluxo. O diagnóstico pode ser feito com RX simples nos quais é observada mudança da BGA do seu eixo habitual. O tratamento inicial é o completo esvaziamento da banda, acompanhado do tratamento cirúrgico, preferencialmente videolaparoscópico, para seu reposicionamento.

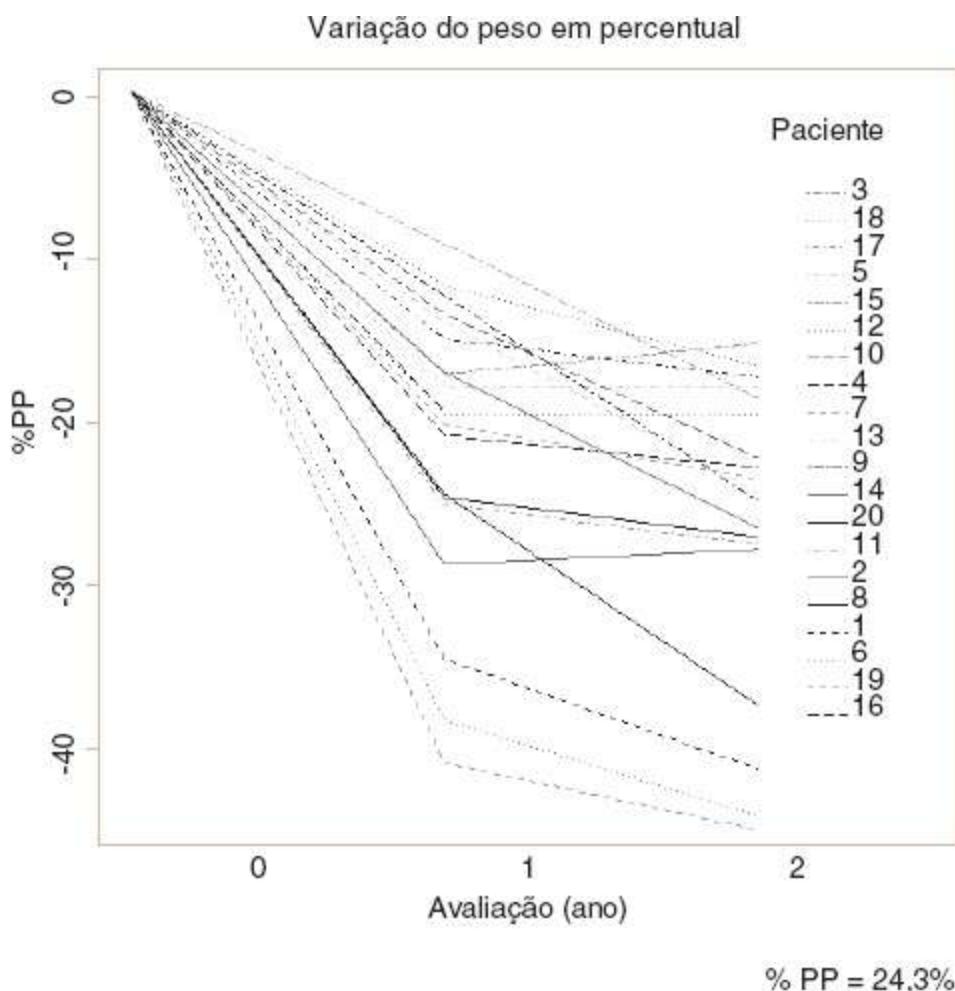


Figura 74.5 Variação de perda de peso total (%PP) em uma série bem controlada de pacientes no HC-FMUSP ($n = 20$).

A erosão da parede gástrica pode estar relacionada com ajuste excessivo (“banda muito apertada”) ou fixação muito justa no estômago. Sua incidência varia de 0,5 a 4% em diferentes casuísticas. O tratamento é a retirada da banda, que pode ser feito por videolaparoscopia ou por endoscopia, quando pelo menos 30% dela estiver dentro do estômago.

Considerações finais

Concluímos que a BGA é um método seguro e eficaz para o tratamento da obesidade mórbida. Atenção especial deve ser dada à seleção de pacientes e ao respeito às limitações do método. Deve-se oferecer ao paciente a possibilidade de acompanhamento com equipe multiprofissional treinada no método e comprometida com o acompanhamento a longo prazo.

Bibliografia recomendada

- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004; 13;292 (14): 1724-37.
- Colles SL, Dixon JB, O'Brien PE. Grazing and loss of control related to eating: two high-risk factors following bariatric surgery. Obesity. 2008; 16(3):615-22.
- Cuneen SA. Review of meta-analytic comparisions of bariatric surgery with a focus on laparoscopic adjustable gastric banding. Surg obes rel dis. 2008; 4: S47-S55.
- Dargent J. Surgical treatment of morbid obesity by adjustable gastric band: the case for a conservative strategy in the case of failure – a 9 year series. Obes Surg. 2004; 14:986-90.
- Dixon JB, O'Brien PE. Selecting the optimal patient for LAPBAND placement. Am Surg. 2002;184(6b):17s-20s.
- Dixon JB, Straznicky NE, Lambert E *et al.* Laparoscopic adjustable gastric banding and other devices for the management of obesity. Circulation 2012;126(6):774-85.
- Dolan K, Finch R, Fielding *et al.* Laparoscopic gastric banding and crural repair in the obese patient with a hiatal hernia. Obes surg. 2003; 13(5):772-5.
- O'Brien P, Mac Donald L, Anderson Met *et al.* Long term outcome after bariatric surgery: fifteen year follow-up of adjustable gastric banding and a systematic review of the bariatric surgical literature. Ann Surg 2013; 257(1):87-94.
- O'Brien PE, Dixon JB, Brown Wet *et al.* The laparoscopic adjustable gastric band (Lap-Band): a prospective study of medium term effects on weight, health and quality of

- life. *Obes Surg.* 2002; 12:564-8.
- Shen R, Dugay G, Rajaram *Ket al.* Impact of patient followup on weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2004; 14(10):1367-72.
- Weiner R, Blanco-Engert R, Weiner *Set al.* Outcome after laparoscopic adjustable gastric banding – 8 years experience. *Obes Sur.* 2003; 13:427-34.
- Zinzidohue F, Chevalier JM, Douard R *et al.* Laparoscopic gastric banding: a minimally invasive surgical treatment for morbid obesity. *Ann Surg.* 2003; 237(1):1-9.

Seção C | Gastrectomia Vertical Laparoscópica

Ricardo Cohen, Pedro Paulo de Paris Caravatto e Tarissa Z. Petry

Introdução

A gastrectomia vertical laparoscópica (GVL) ou manga gástrica foi inicialmente descrita em 1999 como parte do *switch* duodenal, operação mal-absortiva. Posteriormente tem sido realizada como procedimento único, ou primeira parte de um *switch* duodenal, como um procedimento em 2 tempos.

Cerca de 15 anos depois da introdução deste procedimento, a GVL passou a ser mais utilizada, porém ainda sem indicações bem estabelecidas, apesar de grandes progressos e discussões para encontrar seu lugar definitivo no arsenal da cirurgia bariátrica e metabólica. É interessante salientar que atualmente a GVL é a cirurgia mais realizada em diversos países para controle da obesidade, incluindo os EUA (no Brasil é a segunda, após a derivação gastrojejunal em Y-de-Roux). O aumento do número desta cirurgia geralmente é atribuído à sua teórica “facilidade” de realização e grande adoção por cirurgiões que não têm a cirurgia bariátrica (CB) e metabólica como sua área de atuação primária.

Por todo o mundo, alguns grupos utilizam a GVL como o primeiro tempo em doentes de alto risco ou IMC muito alto para que depois de perda ponderal razoável e melhor controle de suas comorbidades, um procedimento “definitivo” seja então indicado. Todavia, outros consideram a GVL uma alternativa viável à banda gástrica ajustável

(BGA) ou à derivação gastrojejunal em Y-de-Roux (DGJYR) e mesmo às operações mal-absortivas. O debate entre estas últimas cirurgias bem estabelecidas e a GVL está sempre em pauta recentemente.

Ainda há muitas questões pendentes sobre a função da GVL no arsenal terapêutico para o tratamento da obesidade e de suas doenças associadas.

A GVL deve ser indicada como procedimento primário ou primeiro tempo para a DGJYR ou as mal-absortivas? Existe algum IMC mínimo para indicá-la? A perda ponderal será menor, igual ou maior que os procedimentos consagrados? Qual o tamanho ideal do reservatório? Será a GVL somente restritiva, ou existe alguma modificação hormonal intestinal? Qual seu mecanismo de ação? Há ações independentes da perda ponderal para resolução do diabetes tipo 2? Existe a chance de criar ou piorar o refluxo gastroesofágico (RGE) após GVL? Existem resultados a longo prazo? E finalmente, quais são suas complicações?

Técnica cirúrgica

A cirurgia é realizada preferencialmente por via laparoscópica e sob anestesia geral. Geralmente são utilizados 5 trocartes. Após a introdução de uma sonda calibradora (Figura 74.6), com diâmetros variáveis de acordo com o grupo cirúrgico, passa-se para a desvascularização da grande curvatura gástrica (Figura 74.7). Após isso, realiza-se a gastrectomia propriamente dita sobre a sonda calibradora desde 3 a 4 cm do piloro, até o ângulo de His (Figuras 74.8 e 74.9). Alguns cirurgiões fazem uma sobressutura da linha de grampeamento como reforço, porém outros preferem usar tecidos biológicos ou sintéticos acoplados na carga do grampeador. O tempo operatório médio é de 45 a 60 min. A técnica operatória é o primeiro ponto controverso da GVL. Existe controvérsia sobre a distância do início da secção do estômago do piloro e do diâmetro da sonda calibradora e sua relação com perda ponderal e resolução das comorbidades.

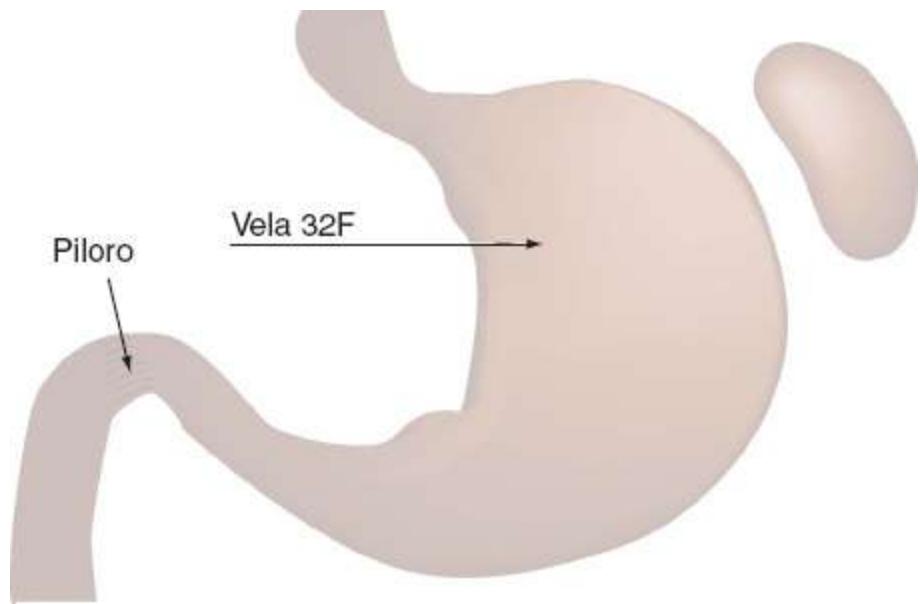


Figura 74.6 Sonda calibradora.

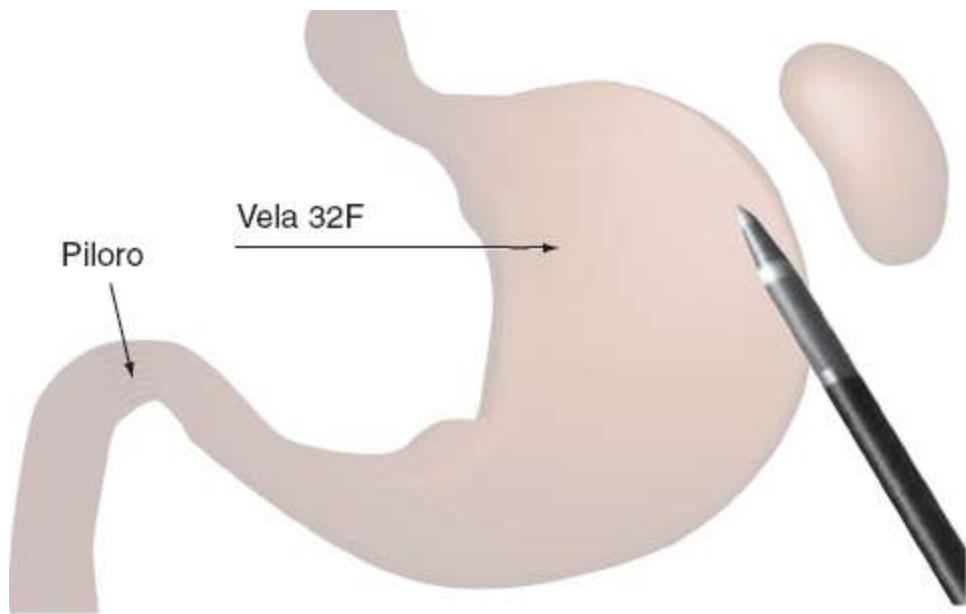


Figura 74.7 Desvascularização da grande curvatura.

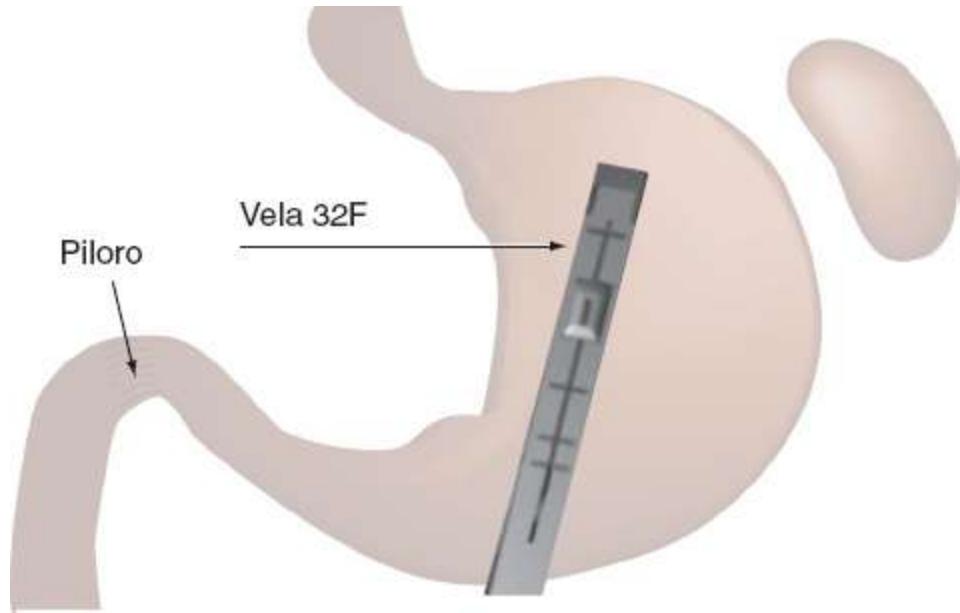


Figura 74.8 Gastrectomia longitudinal por grampeamento.

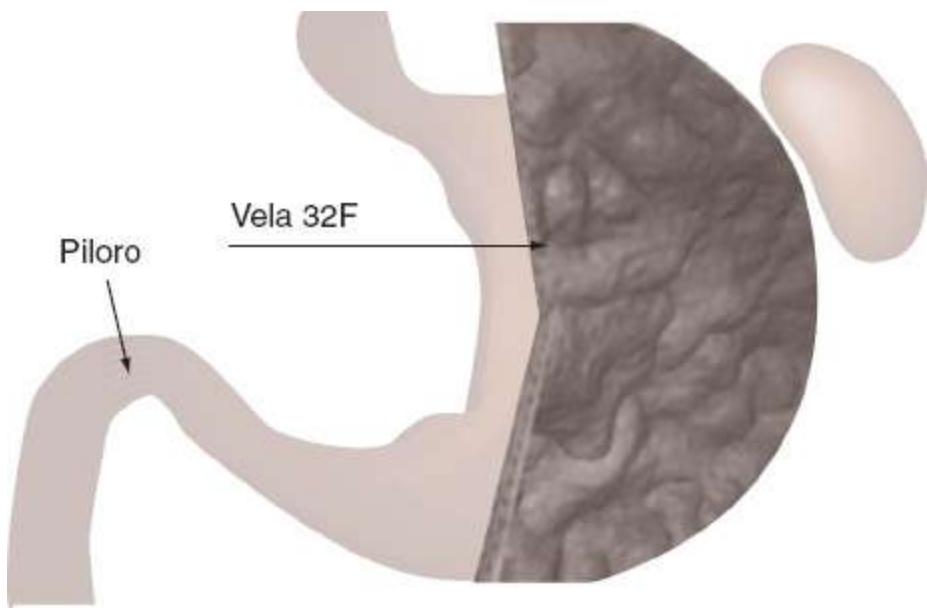


Figura 74.9 Aspecto final da gastrectomia vertical.

- A GVL deve ser indicada como procedimento primário ou primeiro tempo para a DGJYR ou as mal-absortivas? A perda ponderal é comparável aos outros procedimentos “consagrados”? Em quais IMCs?

Embora a GVL tenha sido inicialmente empregada nos pacientes de alto risco e/ou com

IMCs extremamente elevados, o segundo tempo pode não ser indicado se a perda de peso e/ou o controle das comorbidades forem alcançados.

Recentemente, Brethauer *et al.*, em uma revisão sistemática do estado atual da GVL, demonstraram que em procedimentos em 2 tempos, em 13 trabalhos analisados, com 821 pacientes operados, a média de perda do excesso de peso (PEP) variou de 33 a 61,4% (média de 46,9%), reduzindo o IMC da média de 60 kg/m² no pré-operatório para 44,9 kg/m², em um acompanhamento pós-operatório de 4 a 60 meses. Esses dados devem ser bem analisados e isso não significa fracasso do tratamento, mas sim diminuição do risco dos pacientes e sua plena indicação para o segundo tempo, seja a conversão a uma DGJYR ouswitch duodenal. Com equipes qualificadas, essa conversão, apesar de trabalhosa, é segura e factível.

Nos pacientes obesos mórbidos em que a GVL foi o procedimento de escolha para o tratamento, em 24 trabalhos analisados (1.749 pacientes) com IMC variando entre 37,2 e 54,5 kg/m², a PEP variou entre 36 e 85% (média de 60,4%), em um acompanhamento médio de 60,4 meses. O IMC médio pré-operatório foi de 46,6 kg/m² e caiu para 32 no pós-operatório.

Atualmente existe um forte apelo para o tratamento cirúrgico de obesos grau 1 (IMC entre 30 e 35, com comorbidades de difícil controle). Os resultados no trabalho de Kakoulidis *et al.* são entusiasmantes e comparáveis aos resultados da DGJYR nesses mesmos intervalos de IMC. Em seus primeiros 23 pacientes com mais de 6 meses de acompanhamento, a PEP foi em média de 100%, sem mortalidade e pequeno índice de complicações. Esses números, ainda pequenos, são o primeiro passo para estudos randomizados comparando-se cirurgia bariátrica e tratamento clínico em obesos grau 1 com comorbidades de difícil controle.

De um ponto de vista técnico, a GVL é definida como “menos complexa” que as DGJYR ou as operações mal-absortivas, uma vez que não existem anastomoses intracavitárias, apenas uma linha longa de grampeamento.

Há uma publicação de Lee *et al.* sobre GVL como procedimento primário em 216 pacientes operados. Em sua série, a média de IMC para os pacientes submetidos à GVI foi de 49 kg/m², maior que os grupos não randomizados de BGA, DGJYR ouswitch duodenal. Apesar da média de IMC maior, o grupo de GVL teve perda ponderal semelhante a ambas as operações que rearranjam a anatomia do trato gastrintestinal.

Diversos estudos randomizados foram conduzidos comparando GVL e outros procedimentos bariátricos. Karamanakos *et al.* compararam GVL e DGJYR e reportaram melhor PEP para a primeira após 1 ano de acompanhamento (%PEP de 69,7% *versus* 60,5% respectivamente; p=0,05). Himpens *et al.* compararam a GVL e BGA em estudo controlado e randomizado e após 3 anos de acompanhamento encontraram maior percentual de PEP (66 *versus* 48% P=0,025), maior saciedade e menos fome no grupo da gastrectomia vertical laparoscópica.

Um aspecto importante é a duração da perda de peso pósGVL. A maioria dos trabalhos tem acompanhamento de 1 a 3 anos. Algumas publicações já demonstraram PEP eficiente após 3 a 5 anos de pós-cirurgia. Existe uma discussão sobre a influência do diâmetro da sonda calibradora sobre a perda ponderal e sobre a chance de reganho de peso. Apesar de serem necessários mais dados, aparentemente a parte restritiva da GVL colabora para a perda de peso, portanto, sondas calibradoras mais finas parecem produzir maior perda de peso até o primeiro ano.

Mecanismos de ação | Alterações hormonais gastrintestinais

Inicialmente a perda ponderal após a GVL é por restrição volumétrica e de ingestão calórica. Após a ressecção do fundo gástrico, um dos principais locais produtores de ghrelina, hormônio orexígeno, existe queda abrupta de seus níveis, levando a diminuição da fome. Alguns estudos demonstram que indivíduos não portadores de diabetes tipo 2 (que será discutido em uma seção adiante) têm esvaziamento gástrico mais acelerado, promovendo o contato mais rápido da comida com o intestino e possivelmente possibilitando a secreção de hormônios sacietógenos gastrintestinais. Karamanakos *et al.*, em seu estudo randomizado, encontraram menor fome por níveis séricos baixos de ghrelina e aumento em jejum e pós-prandial do peptídio YY, conhecido hormônio intestinal sacietógeno, nas GVL.

Diversos trabalhos foram publicados recentemente sobre a secreção hormonal gastrintestinal comparando a GVL e a derivação gastrojejunal em Y-de-Roux (DGJYR). Parece que, pelo menos, a curto/médio prazo a secreção incretínica é semelhante entre ambos os procedimentos, mas será que esse aumento de hormônios intestinais é fundamental para a manutenção da perda de peso e resolução do diabetes *mellitus* tipo

2 (DM2)?

GVL e resolução do diabetes mellitus tipo 2

As intervenções sobre o aparelho digestório e controle ou remissão do DM2 é tema extremamente atual. A função das operações e o momento ideal da indicação são assuntos em discussão.

Também é motivo de estudos e controvérsia qual ou quais as melhores opções cirúrgicas. A função da DGJYR para o controle/remissão do DM2 é bem definida en literatura. Porém, o desenvolvimento e o entusiasmo pela GVL trouxeram mais dúvidas e discussões.

Diversos estudos demonstraram a necessidade de rearranjar a anatomia do trato gastrintestinal para a obtenção do controle ou até remissão completa do DM2 (29 a 35). Estudos randomizados e controlados, comparando a banda gástrica ajustável e DGJYF em relação à resolução do diabetes, mostraram grande vantagem para as operações de derivação intestinal.

Estudos randomizados e controlados trouxeram algumas respostas interessantes em relação aos efeitos antidiabéticos diretos das operações derivativas, basicamente a DGJYRversus a GVL. No primeiro, conduzido por Lee *et al.* em pacientes com 12 meses de pós-operatório, com a mesma perda ponderal (15% do peso total), demonstrou remissão do DM2 em 93,3% após DGJYR, contra 46,7% nos submetidos : GVL. Outro estudo de Peterliet *et al.*, comparando a melhora do DM2 entre pacientes submetidos a DGJYR e GVL, concluiu que os índices de resolução são similares entr os 2 grupos. Nesse trabalho cabe salientar que os pacientes em questão não eram diabéticos, mas sim portadores de resistência à insulina, colocando em xeque seus resultados. Schauer *et al.*, em 2012, comparando a resolução em 12 meses do DM2 em pacientes submetidos a GVL e DGJYR, encontraram remissão (hemoglobina glicada [HbA1c] < 6 com ou sem medicação) em 42% das DGJYR e 37% das GVL. Apesar d ser somente uma tendência de vantagem para a DGJYR, esses últimos utilizavam 3 vezes menos medicação antidiabética do que o grupo da GVL, na mesma perda ponderal em 12 meses, uma grande evidência de mecanismos independentes da perda ponderal para a resolução do DM2 no grupo da DGJYR. Na continuação d acompanhamento em 3 anos, o grupo de Cleveland mostrou que a diferença de

resolução do DM2 foi ainda maior no grupo da DGJYR, acrescida de uma significant redução de medicação cardiovascular neste grupo. A perda ponderal também começa a ser menor no grupo da GVL a partir dos 36 meses de pós-operatório. Definimos como cirurgia metabólica ou para o diabetes qualquer intervenção sobre o trato gastrintestinal que promova remissão do diabetes inicialmente por meio de mecanismos independentes da perda ponderal, tendo a perda de peso excelente componente secundário para a manutenção dos bons resultados. Cirurgia metabólica não é cirurgia para IMCs baixos e não visa a pura perda ponderal e remissão das comorbidades não metabólicas, indicação das cirurgias bariátricas. Parece que cada vez mais a GVL torna-se boa opção, pelo menos a curto/médio prazo para perda ponderal e em IMCs menores e não para remissão completa do DM2.

Recentemente, depois de alguns estudos terem demonstrado alterações hormonais gastrintestinais, tais como liberação de GLP-1, GIP e PYY, provavelmente secundária a um tempo de esvaziamento gástrico acelerado e estímulo intestinal distal. Rizzello *et al.*, com um estudo publicado 2010 (e questionável), mostraram diminuição da resistência à insulina nos primeiros 60 dias de pós-operatório de GVL, medida somente por intermédio do *homeostatic model assessment* (HOMA). O HOMA é um modelo matemático que mede indiretamente apenas a resistência hepática à insulina; o autor conclui que existe melhora glicêmica independente da perda ponderal.

Aparentemente a estimulação de secreção incretínica não é fundamental para a ação antidiabética direta das operações metabólicas. Se houver bloqueio dos receptores de GLP-1, tanto em animais como seres humanos, a ação antidiabética não é abolida. Porém, se o receptor FXR para ácidos biliares for bloqueado na GVL (e não DGJYR) os efeitos sobre a homeostasia da glicose são abolidos.

Operações gastrintestinais e resolução do DM2 são campos promissores, mas ainda necessitamos de mais estudos, em ciência básica e clínicos randomizados para estabelecermos a função da GVL e eventual papel na resolução do DM2.

Refluxo gastresofágico pós-GVL | Mito ou realidade?

A obesidade é associada ao refluxo gastresofágico (RGE). Cerca de 70% dos obesos têm a doença, seja ela sintomática ou não. Relatos iniciais de RGE após GVL eram escassos e alguns até mostraram melhora pós-operatória. Teoricamente, após a

ressecção gástrica até o ângulo de His, a GVL deve levar a RGE no pós-operatório. O sintomas de RGE normalmente são importantes e requerem tratamento intenso com bloqueadores de bomba, procinéticos e outras substâncias.

Recentemente inúmeros estudos foram publicados com poucos grupos reportando menor incidência de RGE no pós-operatório, enquanto muitos demonstram de 3 a 7 vezes a incidência de RGE sintomático no pós-operatório de GVL em pacientes com ou sem o diagnóstico de RGE no pré-operatório. Mais estudos correlacionando a manometria do esfínter inferior do esôfago deverão ser conduzidos para esclarecer a real incidência de RGE pós-GVL, que traz desconforto grave a bom percentual de pacientes no pós-operatório. Por enquanto, RGE pré-operatório parece ser contraindicação para GVL. Este é mais um tópico na GVL que traz muitas dúvidas e pouco consenso.

Complicações e acompanhamento pós-operatório

Como na DGJYR, as complicações após GVL não são frequentes (Tabela 74.6). É um procedimento que requer treinamento, e a técnica operatória com seus detalhes peculiares tem íntima relação com os resultados. Como nos outros procedimentos bariátricos/metabólicos, a mortalidade é pequena (0,15%).

A tendência da adoção da GVL como procedimento primário leva os cirurgiões a escolherem sondas calibradoras mais finas, podendo aumentar o risco de estenose do tubo. Se houver ocorrência de eventual fistula, as estenoses podem ser fator de agravamento. Em geral, estenoses são adequadamente tratadas com dilatações endoscópicas, ou reoperação e conversão à DGJYR. Porém, fistulas persistentes na presença de estenose proximal podem levar a gastrectomia total e esofagojejunostomia, com altos riscos de morbidade e mortalidade, que provavelmente seja a única opção viável para seu tratamento. As complicações graves com risco de morte após a manga gástrica são pouco frequentes, como após DGJYR, porém quando ocorrem, são mais difíceis de serem tratadas.

Apesar de não existirem estudos com acompanhamento longo do ponto de vista nutricional, a GVL tem o potencial de complicações, já que existe uma ressecção gástrica razoável. Algumas vitaminas, tais como a B12, podem ter menor absorção. Porém, é possível que existam vantagens da manutenção intacta do trajeto

gastrintestinal. De qualquer maneira, o acompanhamento dos pacientes deve ser exatamente igual aos outros procedimentos bariátricos.

GVL em crianças e adolescentes

Uma das potenciais grandes indicações da GVL seria utilizá-la eventualmente em crianças e adolescentes, visto que é uma cirurgia menos complexa que as tradicionais, não leva à má absorção de nutrientes (com exceção da vitamina B12) e tem chance de conversão para outros procedimentos em eventual falha. Porém, sabe-se que a ghrelina age como um hormônio anabolizante, por ser um poderoso indutor da liberação do hormônio de crescimento e sua concentração prediz a concentração e mineralização óssea durante a adolescência. Portanto, sua falta crônica secundária a GVL pode ser uma desvantagem ao crescimento da criança/adolescente. Inge e Xanthakos, em um editorial muito ponderado, esperam mais estudos sobre o efeito da GVL em adolescentes, porém defendem que em casos selecionados, atualmente, a GVL é a melhor opção para essa faixa etária.

Tabela 74.6 Complicações da gastrectomia vertical.

Complicação	Incidência
Reoperação	3,5
Fístula	0,6
Sangramento cavitário	0,3
Embolia pulmonar	0,3
Esvaziamento gástrico retardado	0,3
Abscesso intra-abdominal	0,1
Infecção de ferida	0,1
Lesão de baço	0,1
Estenose do reservatório	2,1

Posição da Sociedade Americana de Cirurgia Metabólica e Bariátrica

Em 2012 a American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) publicou uma recomendação sobre as indicações e os resultados da GVL. Embora em sua posição destaque que ainda existem poucos estudos de acompanhamento a longo prazo, ela reconhece inicialmente a GVL como boa opção como primeiro tempo em pacientes muito obesos ou de alto risco e que se durante o acompanhamento a PEP ou a resolução das comorbidades for satisfatório, de acordo com o julgamento da equipe médica, o segundo tempo pode ser desnecessário. Recomenda também mais estudos em ciência básica e *trials* randomizados e controlados para a definição do papel da GVL como procedimento primário.

Posição da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica

Em julho de 2009, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) promoveu em São Paulo uma oficina de trabalho que produziu um documento com suas recomendações.

► Oficina de trabalho da SBCBM | Gastrectomia vertical | Conclusões

- A gastrectomia vertical (GV) originou-se da derivação biliopancreática com *switch* duodenal (BPD-DS)
- Na tentativa de realizar a BPD-DS em dois tempos, para diminuir riscos operatórios demonstrou-se que a GV isolada foi suficiente para induzir perda de peso consistente em muitos pacientes
- Estudos demonstraram possíveis alterações motoras gastrintestinais na GV
- Foram encontradas alterações hormonais na GV, sendo uma delas queda inicial dos níveis de ghrelina
- Pacientes submetidos à GV apresentaram perda de peso comparável à das cirurgias restritivas
- A sustentabilidade da perda de peso desta cirurgia ainda não foi avaliada a longo prazo
- Em casos de falha do método é possível converter a GV em BPD-DS ou em derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR)

- A cirurgia pode ser realizada por laparotomia ou preferencialmente por laparoscopia
- O procedimento não é isento de risco, e apresenta complicações por vezes graves e difícil tratamento
- A GV pode ser utilizada como cirurgia de revisão
- A GV pode ser indicada isoladamente
- Por tratar-se de cirurgia para controle da obesidade, deve ser realizada em centros c cirurgia bariátrica com equipes multiprofissionais
- Aspectos técnicos:
 - Iniciar a dissecção da curvatura gástrica maior próximo ao piloro (4 a 6 cm)
 - Completar a dissecção até junto ao ângulo de His com cuidado para não lesar o esôfago
 - Seccionar o estômago desde o antro com cargas apropriadas para tecido espesso cranialmente, observar distância segura da incisura angular, evitando estenose neste local, e passar às cargas apropriadas para tecido fino no corpo gástrico rente à sonda de calibração
 - A sobressutura ou invaginação são opcionais
 - Drenagem da cavidade é opcional
- Benefício do uso de anel de contenção não foi consenso
- O índice de complicações não pode exceder o dos demais métodos cirúrgicos aprovados
- A indicação do tratamento operatório deve obedecer aos critérios de indicação cirúrgica da resolução número 1766-05 do CFM e do Consenso da SBCBM
- Cautelosamente a SBCBM afirma que em momento algum tem o objetivo de interferir na decisão e no julgamento clínico do médico
- O julgamento e a decisão final sobre qual é a conduta a ser tomada com o paciente são exclusivos do médico assistente. Qualquer conduta que não esteja de acordo com este posicionamento não significa má prática médica. O médico assistente deve utilizar dos meios científicos e tecnológicos que estejam disponíveis e sejam adequadas às condutas médicas. Sendo assim, a proposta deste posicionamento é ser mais um instrumento para que os médicos alcancem este objetivo
- Fundamentado no fato de que a cirurgia bariátrica é um procedimento de meios e nã

- de fins, a GV pode ser utilizada para tratamento da obesidade mórbida sem comprometer-se com resultados numéricos em relação à perda de peso
- A SBCBM oferecerá uma central de registro para os resultados do uso da GV.

Considerações finais

A gastrectomia vertical vem ganhando popularidade como operação em 2 tempos ou primária para o tratamento da obesidade e suas comorbidades. É uma cirurgia incorretamente classificada como “mais simples” do que os outros procedimentos metabólicos/bariátricos, com pequenos índices de complicações operatórias e resultados razoáveis até o momento em relação a perda ponderal e resolução de algumas doenças associadas. Também apresenta como vantagens a integridade do trato gastrintestinal, menor incidência de *dumping* e ausência de má absorção. É uma técnica que tem menor perda ponderal a longo prazo quando comparada com a DGJYR, menor efeito metabólico a longo prazo consistentemente demonstrado por estudos randomizados e controlados e seus mecanismos fisiopatológicos ainda são menos esclarecidos do que na DGJYR ou nas operações mal-absortivas. A questão do RGI também deve ser mais bem respondida, porém existem evidências de que sua presença no pré-operatório é contra-indicação para essa técnica. Tem a vantagem da complementação para uma DGJYR ou *switch* duodenal.

Até o momento, a GVL se mostra uma ferramenta importante para o tratamento da obesidade, mas necessita de mais estudos para melhor definição de sua indicação e de seus mecanismos de ação.

Bibliografia recomendada

- Akkary E, Duffy A, Bell R. Deciphering the Sleeve: technique, indications, efficacy and safety of sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2008; 6;18(10):1323-9.
- Almogy G, Crookes PF, Anthone GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk superobese patient. *Obes Surg*. 2004;14(4):492-7.
- Araujo ACF, Bonfleur ML, Balbo SL, Ribeiro RA, de Freitas ACT. Duodenal-jejunal bypass surgery enhances glucose tolerance and betacell function in Western diet obese rats. *Obes Surg*. 2012; 13;22(5):819-26.
- Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse *et al.* A

multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg.* 2012; 18;23(1):93-102.

Bonfleur ML, Ribeiro RA, Pavanello A, Soster R, Lubaczeuski C, Cezar Faria Arauj A *et al.* Duodenal-jejunal bypass restores insulin action and beta-cell function in hypothalamic-obese rats. *Obes Surg.* Online ahead of print DOI 10.1007/s11695-014-1427.

Braghetto I, Lanzarini E, Korn O, Valladares H, Molina JC, Henriquez A. Manometri changes of the lower esophageal sphincter after sleeve gastrectomy in obese patients. *Obes Surg.* 2009; 15;20(3):357-62.

Brethauer SA. Sleeve gastrectomy. *Surg Clin North Am.* 2011 Dec; 91(6):1265-79–ix.

Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy a staging and primary bariatric procedure. *SOARD.* 2009;5(4):469-75.

Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach Ket *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004 13;292(14):1724-37.

Burgerhart JS, Schotborgh CAI, Schoon EJ, Smulders JF, Meeberg PC, Siersema PD *et al.* Effect of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux. *Obes Surg.* 2014; 12;24(9):1436-41.

Campos GM, FACS F. Gastroesophageal reflux disease and laparoscopic sleeve gastrectomy: more questions than answers. *SOARD.* 2014;1:1-3.

Chiu S, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Effect of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *SOARD.* 2011; 15;7(4):510-5.

Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, Schiavon CA. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI. *SOARD* 2006;2(3):401-49.

Cohen R. Sleeve gastrectomy: the ideal option for metabolic surgery? *Nature Med* 2013; 13:1-1.

Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajchenberg BL, Cummings DE. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care.* 2012; 21;35(7):1420-8.

Cohen RV, Rubino F, Schiavon C, Cummings DE. Diabetes remission without weight loss after duodenal bypass surgery. *SOARD.*; 2011; 15;8(5):e66-8.

Committee ACI. Updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric procedure. *SOARD.* 2012; 11;8(3):e21-6.

Cummings BP, Bettaieb A, Graham JL, Kim J, Ma F, Shibata Net *et al.* Bile-acid-mediated decrease in endoplasmic reticulum stress: a potential contributor to the metabolic benefits of ileal interposition surgery in UCD-T2DM rats. *Dis Model Mech.* 2012 20: 301-29.

Cummings D; Cohen R. Bariatric surgery 4Beyond BMI: the need for new guideline governing the use of bariatric and metabolic surgery. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.*; 2014 27;2(2):175-81.

Cummings DE, Overduin J, Shannon MH, Foster-Schubert KE.

Daes J, Jimenez ME, Said N, Dennis R. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after standardized laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2013; 8;24(4):536-40.

De Sa VCT, Ferraz AA, Campos JM, Ramos AC, Araujo JGC, Ferraz EM. Gastr bypass in the treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI of 30 to 35 kg/m². *Obes Surg.* 2011;21(3):283-7.

Deitel M, Crosby RD, Gagner M. The First International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy (SG), New York City, October 25–27, 2007. *Obes Surg.* 2008 21;18(5):487-96.

Del Genio G, Tolone S, Limongelli P, Brusciano L, D'Alessandro A, Docimo *Get al.* Sleeve gastrectomy and development of “de novo” gastroesophageal reflux. *Obes Surg.* 2013; 20;24(1):71-7.

Dorman RB, Serrot FJ, Miller CJ, Slusarek BM, Sampson BK, Buchwald H *et al.* Case-matched outcomes in bariatric surgery for treatment of type 2 diabetes in the morbidly obese patient. *Ann Surg.* 2012; 255(2):287-93.

Friedenberg FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):2111-22.

Gagner M. Obesity: Sleeve gastrectomy—the ideal choice for weight-loss surgery. *Nature med;* 2013; 21:1-2.

Gumbs AA, Gagner M, Dakin G, Pomp A. Sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg.* 2007; 17(7):962-9.

Himpens J, Dapri G, Cadière GB. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. *Obes Surg.* 2006; 16(11):1450-6.

Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg.* 2010; 252(2):319-24.

Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. SOARD. 2005; 1: 358-68.

Inge TH, Xanthakos S. Sleeve gastrectomy for childhood morbid obesity: why not? *Obes Surg.* 2009; 21;20(1):118-20.

Jimenez A, Casamitjana R, Viaplana-Masclans J, Lacy A, Vidal J. GLP-1 action and glucose tolerance in subjects with remission of type 2 diabetes after gastric bypass

- surgery. *Diabetes Care*. 2013; 25(7):2062-9.
- Jiménez A, Ceriello A, Casamitjana R, Flores L, Viaplana-Masclans J, Vidal J. Remission of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy is associated with a distinct glycemic profile. *Annals of Surgery*. 2014 Epub Ahead of Print DOI: 10.1097/SLA.0000000000000586.
- Kakoulidis TP, Karringer Å, Gloaguen T, Arvidsson D. Initial results with sleeve gastrectomy for patients with class I obesity (BMI 30 a 35 kg/m²). *SOARD*. 2010; 25(5):425-8.
- Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Ann Surg*. 2008; 247(3):401-7.
- Klaus A, Weiss H. Is Preoperative manometry in restrictive bariatric procedures necessary? *Obes Surg*. 2008; 18(8):1039-42.
- Kleidi E, Theodorou D, Albanopoulos K, Menenakos E, Karvelis MA, Papailiou *et al*. The effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on the antireflux mechanism: can it be minimized? *Surg Endosc*. 2013; 9.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 399(6762):656-60.
- Kotidis EV, Koliakos GG, Baltzopoulos VG, Ioannidis KN, Yovos JG, Papavramidi ST. Serum ghrelin, leptin and adiponectin levels before and after weight loss: comparison of three methods of treatment-a prospective study. *Obes Surg*. 2006;16(11):1425-32.
- Lalor PF, Tucker ON, Szomstein S, Rosenthal RJ. Complications after laparoscopic sleeve gastrectomy. *SOARD*. 2008; 4(1):33-8.
- Langer FB, Hoda MR, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl *et al*. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg*. 2005; 15(7):1024-9.
- Lazoura O, Zacharoulis D, Triantafyllidis G, Fanariotis M, Sioka E, Papamargaritis I *et al*. Symptoms of gastroesophageal reflux following laparoscopic sleeve gastrectomy are related to the final shape of the sleeve as depicted by radiology. *Obes Surg*. 2010;17;21(3):295-9.
- Lee CM, Cirangle PT, Jossart GH. Vertical gastrectomy for morbid obesity in 216 patients: report of two-year results. *Surg Endosc*. 2007; 21(10):1810-6.
- Lee W-J, Chong K, Ser K-H, Lee Y-C, Chen S-C, Chen J-Q*et al*. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 2011; 146(2):143-8.

- Lin E, Gletsu N, Fugate K, McClusky D, Gu LH, Zhu J-*et al.* The effects of gastric surgery on systemic ghrelin levels in the morbidly obese. *Arch Surg.* 2004;139(7):780-4.
- Mahawar KK, Jennings N, Balupuri S, Small PK. Sleeve gastrectomy and gastric oesophageal reflux disease: a complex relationship. *Obes Surg.* 2013; 23(7):987-91.
- Melissas J, Koukouraki S, Askoxlakis J, Stathaki M, Daskalakis M, Perisinakis *et al.* Sleeve gastrectomy: a restrictive procedure? *Obes Surg.* 2007; 17(1):57-62.
- Moo T-A, Rubino F. Gastrintestinal surgery as treatment for type 2 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 2008; 15(2):153-8.
- Pacheco D, de Luis DA, Romero A, González Sagrado M, Conde R, Izaola Q*et al.* The effects of duodenal-jejunal exclusion on hormonal regulation of glucose metabolism in Goto-Kakizaki rats. *The Am J of Surg.* 2007; 194(2):221-4.
- Parikh M, Gagner M, Heacock L, Strain G, Dakin G, Pomp A. Laparoscopic sleeve gastrectomy: does bougie size affect mean %EWL? Short-term outcomes. *SOARE* 2008; 4(4):528-33.
- Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective study. *Ann Surg.* 2009; 250(2): 177-355.
- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown B*et al.* Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995; 222(3):339-50.
- Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC, Vincent RP, Mahon D, Ewings R*et al.* Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Ann Surg.* 2010 Dec;252(6):966-71.
- Rebecchi F, Allaix ME, Giaccone C, Uglione E, Scozzari G, Morino M. Gastroesophageal reflux disease and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Ann Surg.* 2014; 260(5):909-15.
- Rizzello M, Abbatini F, Casella G, Alessandri G, Fantini A, Leonetti F*et al.* Early postoperative insulin-resistance changes after sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2009; 20(1):50-5.
- Romero F, Nicolau J, Flores L, Casamitjana R, Ibarzabal A, Lacy A*et al.* Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc.* 2012; 26(8):2231-9.
- Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, Kovatcheva-Datchary P, Myronovych A, Karns R*et al.* FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy.

Nature. 2014 Mar 26:1-15.

- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD *et al.* Bariatric surgery *versus* intensive medical therapy for diabetes – 3-year outcomes. N Engl J Med. 2014; 370:2002-2013.
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE *et al.* Bariatric surgery *versus* intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med. 2012; 366(17):1567-76.
- Shah S, Shah P, Todkar J, Gagner M, Sonar S, Solav S. Prospective controlled study c effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on small bowel transit time and gastric emptying half-time in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus. SOARD 2010; 6(2):152-7.
- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med. 2013; 273(3):219-34.
- Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å *et al.* Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. JAMA. 2014; 311(22):2297.
- Spivak H, Rubin M, Sadot E, Pollak E, Feygin A, Goitein D. Laparoscopic sleeve gastrectomy using 42-french *versus* 32-french bougie: the first-year outcome. Obes Surg. 2014; 24(7):1090-3.
- Toro JP, Lin E, Patel AD *et al.* Association of radiographic morphology with early gastroesophageal reflux disease and satiety control after sleeve gastrectomy. J Am Col Surg. 2014; 219(3):430-8.
- Uglioni B, Wölnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Kern B, Peterli F. Midterm results of primary vs. secondary laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) as an isolated operation. Obes Surg. 2009; 19(4):401-6.
- Weiner RA, Weiner S, Pomhoff I, Jacobi C, Makarewicz W, Weigand G. Laparoscopic sleeve gastrectomy–influence of sleeve size and resected gastric volume. Obes Surg. 2007; 17(10):1297-305.
- Wilson-Pérez HE, Chambers AP, Ryan KK, Li B, Sandoval DA, Stoffers D *et al.* Vertical sleeve gastrectomy is effective in two genetic mouse models of glucagon-like peptide-1 receptor deficiency. Diabetes. Publish Ahead of Print, published online February 22, 2013.
- Zellmer JD, Mathiason MA, Kallies KJ, Kothari SN. Is laparoscopic sleeve gastrectomy a lower risk bariatric procedure compared with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? A meta-analysis. Am J Surg. 2014; 208(6):903-10.

Seção D | Derivação Gastrojejunal em Y-de-Roux com e sem Anel

Denis Pajecki, Allan Garms e Eduardo de Barros Correa

Introdução

As derivações gastrojejunais como procedimentos cirúrgicos para tratamento da obesidade grave começaram a ser realizadas ainda no final dos anos 1960. Mason propôs a primeira versão desta técnica na qual realizava a divisão horizontal do estômago proximal, deixando o pequeno estômago (“bolsa”) com 150 ml de capacidade, com anastomose gastrojejunal terminolateral em alça (Figura 74.10). A anastomose em alça apresentava o inconveniente do refluxo biliopancreático, que resultava em gastrite e esofagite de refluxo de difícil controle. Com o objetivo de melhorar o efeito restritivo e, portanto, a perda ponderal, a bolsa foi sendo gradativamente reduzida para no máximo 50 ml. Griffen *et al.* propuseram a anastomose em Y-de-Roux (Figura 74.11) para evitar o refluxo biliopancreático e também minimizar as consequências de uma eventual deiscência da anastomose gastrojejunal, evitando o vazamento de bile e suco pancreático. O advento dos grampeadores cirúrgicos possibilitou que essas operações fossem realizadas com mais rapidez e segurança.

A derivação gastrojejunal como a conhecemos atualmente, com a bolsa junto a pequena curvatura gástrica, em que a musculatura é menos distensível, foi introduzida por Torres e Oca no início da década de 1980 (Figura 74.12). Esses mesmos autores introduziram o conceito dos diferentes tamanhos de alças, visando maior ou menor perda ponderal em diferentes situações. Linner e Drew foram pioneiros na adoção de bandagem (anel constrictor) na saída da bolsa para acentuar a redução ponderal das derivações em Y-de-Roux. Fobi e Capella aprimoraram a derivação gastrojejunal em Y-de-Roux (DGYR) com anel de restrição e padronizaram, cada qual com seus próprios pormenores técnicos, esta técnica cirúrgica. Embora a maioria dos cirurgiões bariátricos nos EUA continuasse a realizar a cirurgia sem a colocação de anel, a

sistematização proposta por Capella (Figura 74.13), e, posteriormente por Fobi (Figura 74.14), foi amplamente divulgada em nosso meio e adotada como modelo cirúrgico principal pelos cirurgiões brasileiros a partir de meados dos anos 1990.

A padronização da técnica das operações, a evolução do material cirúrgico e equipamento anestésico (conferindo segurança aos procedimentos) e os bons resultados do tratamento cirúrgico da obesidade grave por este método levaram, a partir do final da década de 1990, a um aumento expressivo do número de cirurgias realizadas, passando de aproximadamente 10.000/año nos EUA, em 1998, para mais 100.000/ano em 2003. Paralelamente, houve o advento da cirurgia laparoscópica e a divulgação, por diferentes autores, da técnica para realização das DGYR por esta via, em sua maioria sem a utilização de anel. A confecção de bolsas menores pela via laparoscópica é tecnicamente mais fácil e a anastomose gastrojejunal pode ser realizada de diferentes maneiras (com grampeadores lineares, grampeadores circulares ou manualmente com fios de sutura). Nos últimos anos, a via laparoscópica se tornou a via preferencial para realização desses procedimentos. Apesar das vantagens oferecidas (menor tempo cirúrgico, menor trauma cirúrgico, recuperação mais rápida), a comparação de resultados na era laparoscópica tornou-se um pouco mais difícil, devido à variedade de técnicas utilizadas que variam em diferentes aspectos: tamanho da bolsa, colocação ou não de anel, tipo de anastomose, tamanho das alças.

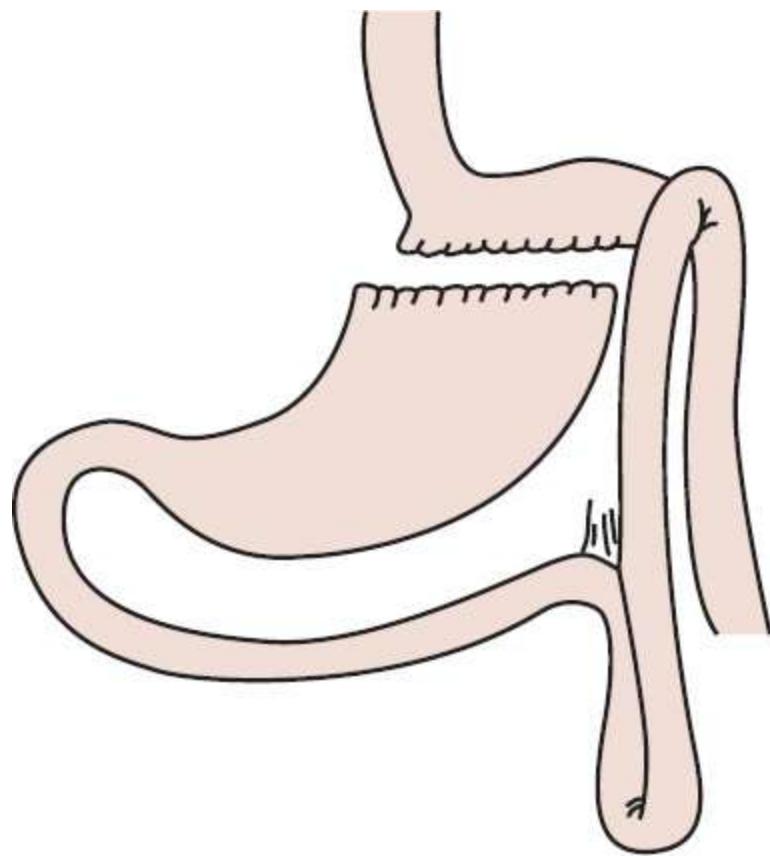


Figura 74.10 Derivação gástrica de Mason.

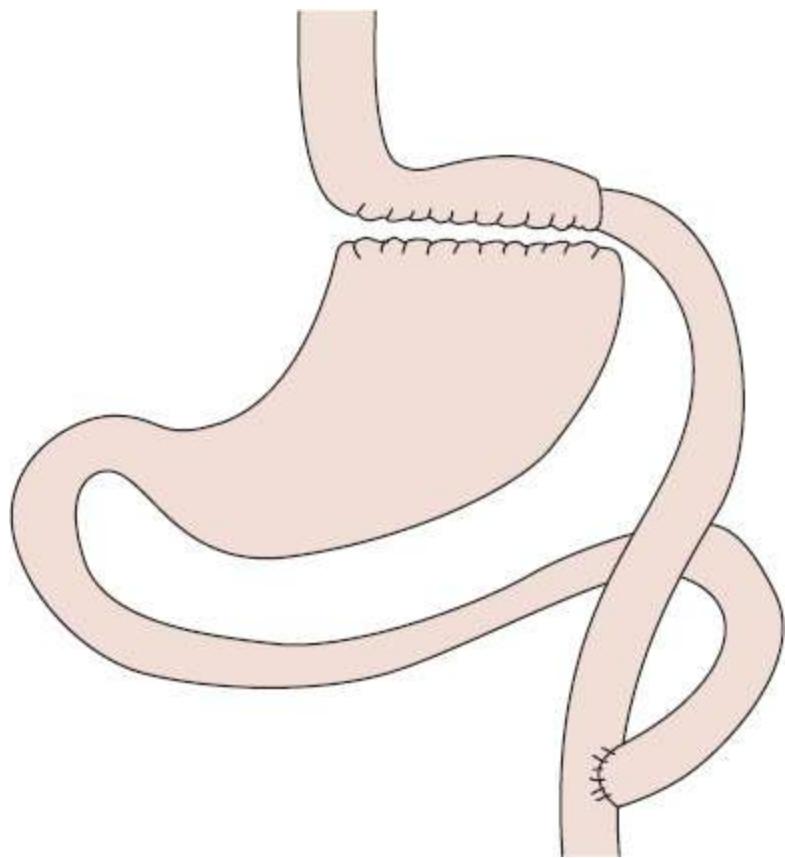


Figura 74.11 Derivação gástrica de Griffen.

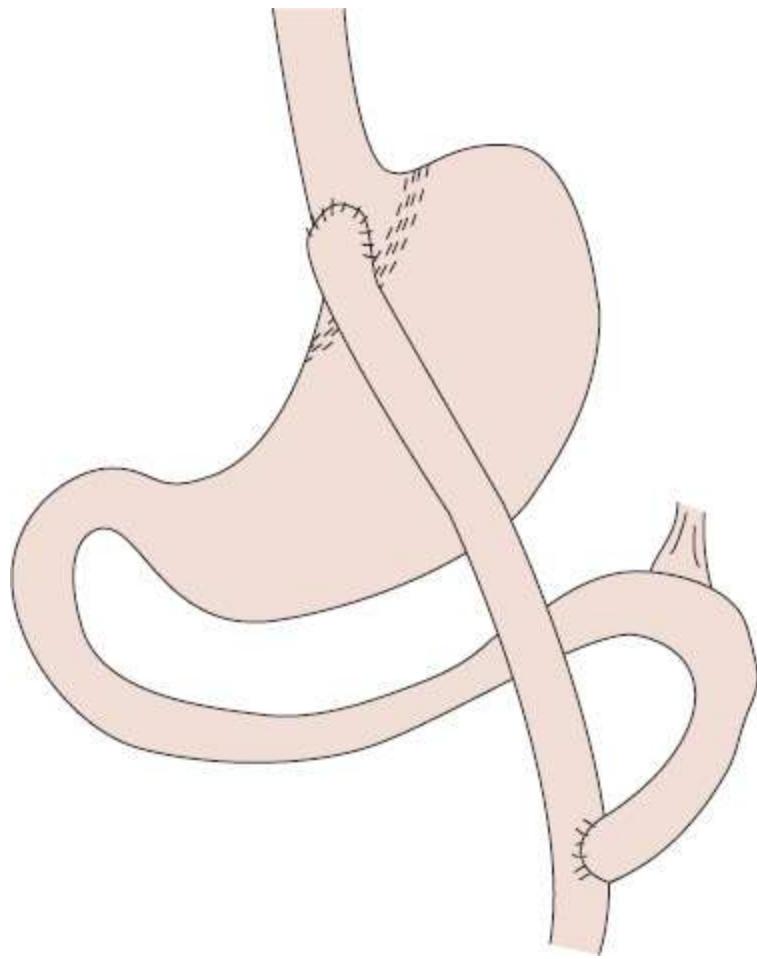


Figura 74.12 Derivação gástrica de Torres.

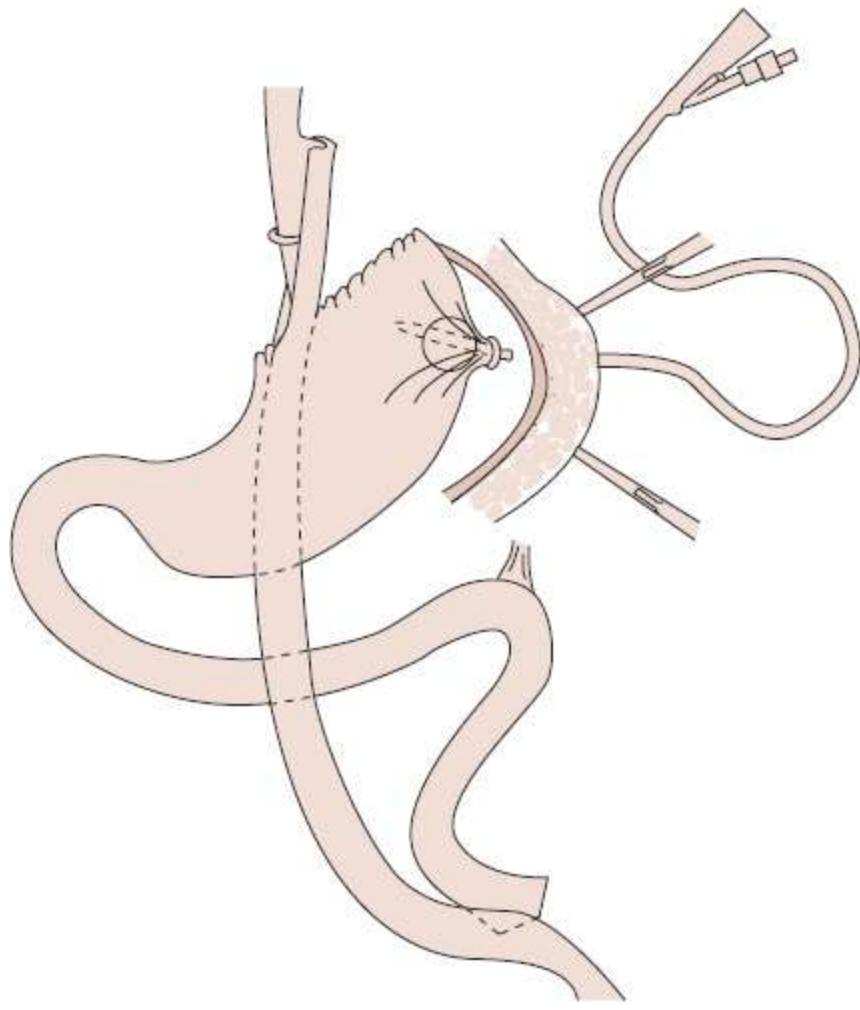


Figura 74.13 Derivação gástrica de Fobi com gastrostomia.

Na seção seguinte faremos um resumo dos resultados obtidos com a DGYR com e sem anel na era da cirurgia laparotômica e na era da cirurgia laparoscópica.

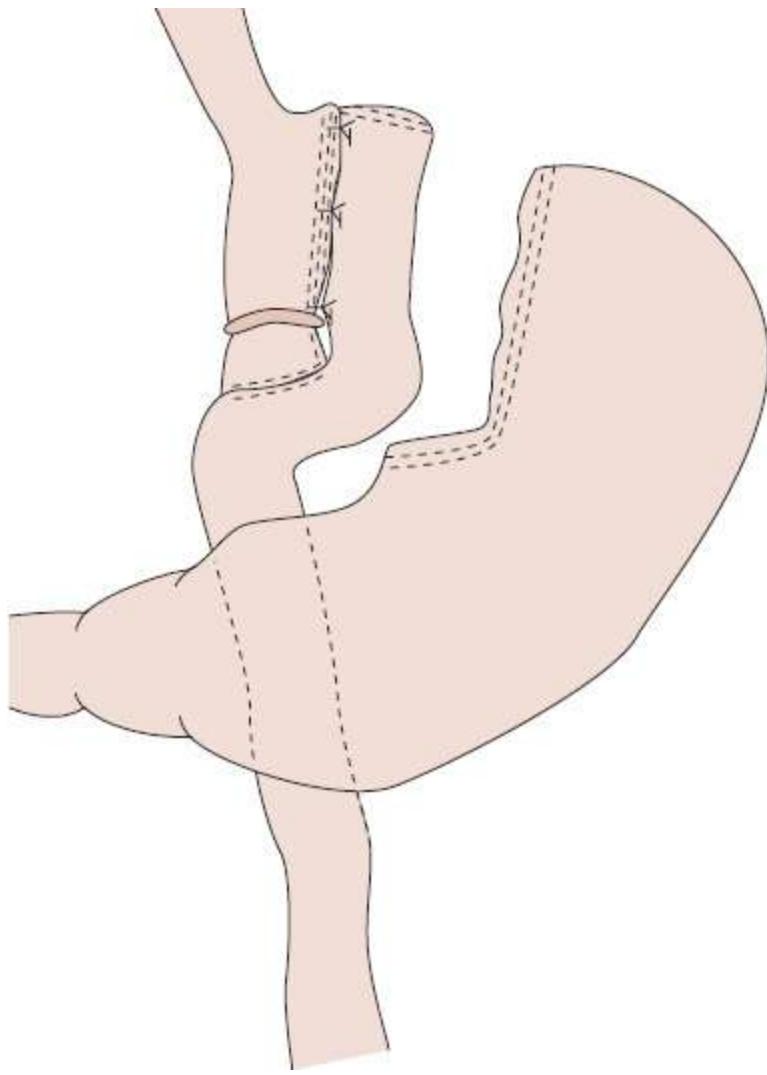


Figura 74.14 Derivação gástrica de Capella.

Resultados

Na era da cirurgia por laparotomia os resultados de perda de peso da derivação com anel apresentados por Fobi e Capella foram superiores à média de resultados obtidos com a derivação sem anel. Fobi relatou perda de excesso de peso (PEP) de 75,7% em 5 anos e 72,2% em 10 anos. Capella relatou PEP de 77% em 5 anos e de 82% quando analisados apenas os pacientes com IMC < 50 kg/m². No HC-FMUSP, a PEP com a técnica de Capella, à qual se incorporaram detalhes técnicos sugeridos por Fobi (Fobi-Capella) em 8 anos, foi de 72% em uma população com IMC médio inicial de 56 kg/m². Em contrapartida, Sugerman *et al.* relataram PEP de 59% após 7 anos com a DGYF sem anel, e Christou *et al.* apresentaram resultado bastante semelhante após 10 anos de

acompanhamento, com 83% dos pacientes em observação. Apesar da notada diferença em termos de PEP entre a derivação com e sem anel, o índice de resolução das principais comorbidades (diabetes tipo 2 [DM2], hipertensão arterial [HA] dislipidemia e apneia do sono) foi semelhante nas casuísticas de Fobi, Capella, HC-FMUSP e dos principais autores da derivação sem anel. Em estudo recente, Valezzi *et al.*, após acompanhamento de 8 anos de pacientes submetidos à derivação com anel, observaram PEP de 67,6% no primeiro ano, 72,6% no segundo ano, 69,7% no quinto ano e 66,8% no sexto ano de acompanhamento pós-operatório. A falha no tratamento cirúrgico foi observada em 7,1% e complicações com o anel observadas em cinco dos 211 pacientes operados no período. Em estudo de metanálise que avaliou casuísticas de derivação gastrojejunal com e sem anel, a melhora ou resolução da HA foi de 85%, do DM2 de 92% e a redução da taxa de triglicerídos (TG) de 100 mg/dl em média. Esse fato, aliado a eventuais complicações relacionadas com presença do anel, podem explicar o motivo pelo qual sua utilização nos EUA ficou restrita a poucos centros.

As complicações mais frequentes relacionadas com o anel são seu deslizamento para porções mais inferiores da bolsa, junto à anastomose gastrojejunal e à sua migração para dentro da bolsa. Fobi relata uma incidência de 1,63% de migração do anel na sua casuística inicial. No HC-FMUSP a incidência foi de 6% nos 150 primeiros casos. O material do qual o anel é feito pode estar relacionado com essas complicações. Anéis de Marlex® (tela) apresentam tendência maior de migrar para dentro da bolsa, enquanto anéis de silicone podem deslizar com mais facilidade. A migração do anel pode levar à perda de seu efeito restritivo e o tratamento é sua retirada por endoscopia. O deslizamento causa aumento do efeito restritivo e intolerância alimentar, normalmente mais acentuada na presença do anel, mesmo em posição normal. O comprimento do anel (e consequentemente o diâmetro interno do lúmen) é outro fator que influencia a perda de peso e a presença de sintomas. Arasaki *et al.* relatam incidência maior de regurgitação e maior perda de peso dos pacientes regurgitadores com anel de 62 mm de comprimento quando comparados a pacientes com anel de 77 mm de comprimento. No HC-FMUSP, 66% dos pacientes operados há mais de 8 anos apresentam vômitos frequentes e intolerância à carne.

Em estudo prospectivo randomizado entre a derivação com e sem anel utilizando o mesmo tamanho de bolsa e de anastomose, Bessler *et al.* relatam PEP em 36 meses de 73,4% no grupo com anel, e 57,7% no grupo sem anel. A resolução de comorbidades

foi igual nos dois grupos e os pacientes do grupo com anel apresentaram maior intolerância à carne e fibras.

Heneghan *et al.*, comparando DGYR videolaparoscópica com ou sem anel, também mostraram superioridade com significância estatística quando se utiliza o anel. A perda do excesso de peso do grupo com anel foi de 58,6% *versus* 51,4% no grupo sem o anel em um acompanhamento de 2 anos.

A questão, entretanto, permanece aberta, considerando-se por um lado a possibilidade de maior perda de peso e, de outro, o risco de complicações tardias.

A mudança de hábito alimentar e o acompanhamento pós-operatório têm papel fundamental na perda de peso a longo prazo. Em outro estudo prospectivo e randomizado entre a DGYR com e sem anel realizadas por videolaparoscopia com acompanhamento intensivo dos pacientes, Arceo-Olaiz *et al.* relataram PEP em 24 meses de 70% no grupo com anel e 69% no grupo sem anel (diferença não significativa). Gould *et al.* relataram PEP em 36 meses de 74% para os pacientes em acompanhamento contínuo, 62% para os pacientes que foram acompanhados apenas no 1º ano e 56% para aqueles que perderam o acompanhamento ainda no 1º ano.

Nas DGYRs clássicas, a alça biliopancreática tem aproximadamente 50 cm e a alça alimentar, 100 cm. A melhora da perda de peso por meio do aumento do comprimento das alças foi avaliada por Inabnet *et al.* que utilizaram alça biliopancreática de 100 cm e alça alimentar de 150 cm. Foi observada melhor perda de peso apenas nos pacientes com IMC inicial acima de 50 kg/m². Em contrapartida, avaliaram como sendo maior o risco de desenvolvimento de carências nutricionais.

O tamanho da anastomose é outro detalhe técnico que pode estar implicado em aumento da restrição e melhor perda de peso. Foram descritas diferentes técnicas para realização da anastomose na derivação por videolaparoscopia e são realizadas segundo a preferência do cirurgião. Se uma anastomose “calibrada”, ou seja, com diâmetro interno pequeno, pode trazer o mesmo efeito restritivo do anel ainda é assunto controverso. Em inquérito feito pela Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica sobre a maneira como os cirurgiões estavam realizando a DGYR, foram observados os seguintes resultados:

- Maioria dos procedimentos por videolaparoscopia

- Tendência à realização de bolsas pequenas (± 25 ml)
- Anastomose com grampeador circular por 43% dos cirurgiões
- Grampeador linear por 41%
- Anastomose manual em 21%
- 95% dos cirurgiões não utilizam anel e 5% utilizam anel.

Em relação aos distúrbios nutricionais, as carências mais frequentemente observadas nesse tipo de operação estão relacionadas na Tabela 74.7.

Discussão

O reganho de peso sem dúvida é um desafio enfrentado pelos cirurgiões e endocrinologistas no acompanhamento tardio de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos bariátricos, em particular as derivações gastrojejunais. A colocação ou não de anel constrictor na bolsa gástrica deixou de ser o foco de discussão principal nesses casos. Outros aspectos tais como aderência ao tratamento, distúrbios psicológicos, predisposição genética, ação de incretinas e flora intestinal podem ter papel fundamental no processo de perda ou reganho de peso ao longo dos anos.

No HC-FMUSP, um aspecto de saúde relacionado com condição social dos pacientes influenciou, nos últimos anos, a decisão pela mudança de conduta cirúrgica, na qual se deixou de colocar o anel constrictor. Trata-se da saúde bucal dos pacientes que apresentam, em sua maioria, mau estado de conservação dos dentes à época da cirurgia. Com isso, sua mastigação é prejudicada, sua intolerância a alimentos de mais difícil deglutição (carne e fibras) é maior e esse fator está relacionado tanto com o reganho de peso quanto com o aparecimento de distúrbios nutricionais.

Concluímos, portanto, que:

- Não existe evidência que aponte para a indicação universal de colocação ou não de anel na cirurgia da DGYR

Tabela 74.7 Distúrbios nutricionais no acompanhamento tardio (aproximadamente 8 anos de acompanhamento) de derivação gástrica em Y-de-Roux.

	Valor	Deficiência
Albumina (g/dl)	$4,1 \pm 0,4$	5,3%

Cálcio total (mg/dℓ)	$9,3 \pm 0,5$	1,9%
Cálcio iônico (mmol/dℓ)	$5,0 \pm 0,3$	2,2%
Magnésio (mg/dℓ)	$1,7 \pm 0,5$	32,1%
Fosfato (mg/dℓ)	$3,8 \pm 0,6$	2,8%
Hemoglobina (g/dℓ)	$12,0 \pm 1,8$	50,8%
Transferrina (μg/dℓ)	$329,7 \pm 63,8$	13,3%
Ferritina (μg/dℓ)	$26,5 \pm 28,9$	36%
Vitamina B12 (ng/dℓ)	191 ± 141	61,8%
Zinco (μg/ml)	$72,5 \pm 12,8$	40%
Vitamina D3 (ng/dℓ)	$20,5 \pm 15$	60%
α-Tocoferol (μmol/ℓ)	$20,1 \pm 6,3$	15,5%
Betacaroteno (mmol/ℓ)	$0,24 \pm 0,24$	56,8%

- Pode haver benefício na utilização do anel em pacientes superobesos, em comparação a sua não utilização. São necessários resultados mais tardios dos estudos controlados
- O cirurgião bariátrico deve usar sua experiência pessoal para indicar ou não a colocação do anel, contemplando seus resultados, índices de complicações e características particulares da população de pacientes que atende.

Bibliografia recomendada

- Arasaki CH, Del Grande JC et al. Incidence of regurgitation after the banded gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15:1408-17.
- Arceo-Olaiz R, Espana-Gomez MN, Montalvo Hernandez J et al. Maximal weight loss after banded and unbanded laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial. *Surg Obes Rel Dis*. 2008;4:507-11.
- Bessler M, Daud A, Kim T et al. Prospective randomized trial between banded and no banded gastric bypass for the superobese: early results. *Surg Obes Rel Dis* 2007;3:480-5.
- Buchwald H, Williams S E. Bariatric surgery world wide 2003. *JAMA* 2004;292:1724-37.

- Campos CD, Dalcanalle L, Pajecki *et al.* Calcium intake and metabolic bone disease 8 years after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2008;18:386-90.
- Capella JF, Capella RF An assessment of vertical banded gastroplasty Roux-en-Y gastric by pass for the treatment of morbid obesity. *Am J Surg*. 2002;183:117-23.
- Capella JF, Capella RF, Mandac H. Vertical banded gastroplasty-gastricbypass: preliminary report. *Obes Surg*. 1991; 1:389-95.
- Christou NV, Look D, MacLean LD. Weight gain after short and long limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg*. 2006;244(5):734-40.
- Dalcanalle L, Oliveira CPMS, Faintuch *et al.* Long term nutritional outcome after gastric bypass. *Obes Surg*. 2010;20:181-7.
- Fainchuk J, Machado PLRC, Rudner MA*et al.* Band erosion: incidence, etiology, incidence and outcome after vertical banded gastric bypass. *Obes Surg*. 2001;11:699-707.
- Fobi MAL, Lee H *et al.* Choosing an operation for weight control and the transected banded gastric by pass. *ObesSurg*. 2005;15:114-21.
- Fobi MAL, Lee H, Fleming AW. The surgical technique of the banded Roux-en-Y gastric bypass. *J Obes and Weight Regulation*. 1989;8:99-102.
- Fobi MAL, Lee H, Holness *et al.* Gastric bypass operation for obesity. *World J Surg*. 1998;22:925-35.
- Gama-Rodrigues JJ. Repercussões da derivação gástrica em obesos mórbidos. *Boletin de Cirurgia da Obesidade*. 2001; 2(4):12.
- Gould JC, Beverstein G, Garren *et al.* Impact of routine and long term follow-up on weight loss after laparoscopic gastric bypass. *Surg Obes Rel Dis*. 2007;3:627-30.
- Griffen WO, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparision of gastric and jejuno-ileal bypass procedure for morbid obesity. *Ann Surg*. 1977;86:500-9.
- Heneghan HM, Annaberdyev S, Eldar S, Rogula T, Brethauer S, Schauer P. Bande Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of morbid obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2014; 10: 210-16.
- Higa KD, Boone KB, Ho *et al.* Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: technique and preliminary results of our first 400 patients. *Arch Surg*. 2000;9:1029-33.
- Inabnet WB, Quinn T, Gagner *et al.* Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in patients with BMI < 50. A prospective randomized trial comparing short and long limb lengths. *Obes Surg*. 2005;15(1):51-7.
- Linner JH, Drew RL. New modifications of Roux-en-Ygastric bypass procedures. *Clin Nutr*. 1986;5:33-7.
- Madan AK, Harper JL, Tichanskiy D*et al.* Techniques of laparoscopic gastric by

- pass: on-line survey of American Society of Bariatric Surgery practicing surgeons. *Surg Obes Rel Dis.* 2008;4:166-73.
- Mason EE, Ito CC. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am.* 1967;47:1345-52.
- Mason EE, Printen KJ, Hartford CE. Optimizing results of gastric bypass. *Ann Surg.* 1975;182:405-13.
- Nguyen NT, Moore C, Stevens CM *et al.* The practice of bariatric surgery at academic medical centers. *J Gastrointest Surg.* Nov 2004;8(7):856-60.
- Pajecki D, Dalcanalle L, Oliveira CPMS *et al.* Follow-up of Roux-en-Y gastric bypass patients 5 or more years post operatively. *Obes Surg.* 2007;17:601-7.
- Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W *et al.* Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg.* 2000;232:515-29.
- Sugerman HJ, Wolfe LG *et al.* Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg.* 2003;237(6):751-6.
- Torres JC, Oca C. Gastric bypass Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature. *South Med J.* 1983;76:1217-21.
- Valezi AC, Mali Jr J, Menezes MA, Brito EM, Souza SAF. Weight loss outcome after silastic ring Roux-en-Y gastric bypass: 8 years of follow-up. *Obes Surg.* 2010; 20:1491-5.
- Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y preliminary report of five cases. *Obes Surg.* 1994;4:353-7.
- Zilberstein B, Pajecki D, Faintuch J *et al.* Incidence and outcome of band erosion 5 to 9 years after RYGB. *Hepato-Gastroenterol.* 2005;52(Suppl 1):75.

Seção E | Derivações Biliopancreáticas

João Batista Marchesini e João Caetano Dallegrave Marchesini

Introdução

A cirurgia bariátrica nasceu da necessidade de se controlar a obesidade mórbida, uma das afecções que mais leva à invalidez e mortalidade nos dias atuais em todo o mundo.

Considerando as afecções decorrentes da obesidade mórbida que incluem a síndrome plurimetabólica e todas as suas consequências, as doenças musculoesqueléticas decorrentes do excesso de peso, a doença respiratória obstrutiva

do sono, as graves sequelas psicossociais, o elevado custo socioeconômico e o pobre controle clínico deste excedente de peso, dentre tantas outras doenças, até o presente momento a cirurgia bariátrica tem sido o melhor método de controle deste mal avassalador.

Estas intervenções que têm sido propostas para pacientes com IMC elevado (superobesos) na realidade foram propostas e são utilizadas para pacientes com IMC acima de 40 kg/m^2 ou com 35 kg/m^2 na presença de doenças associadas, de acordo com parâmetros estabelecidos internacionalmente.

As intervenções bariátricas, que são muitas, visam impedir que o paciente ingira grande volume de alimentos de uma só vez ou que os alimentos ingeridos não sejam aproveitados em sua totalidade.

Os métodos podem ser exclusivamente restritivos ou disabsortivos ou ser associados ou mistos.

As derivações biliopancreáticas correspondem a um dos mais agressivos métodos de controle da obesidade, que tem a maior sustentabilidade no tempo, porém, se reveste do maior número de sequelas nutricionais e metabólicas. Por estes motivos deve ser utilizada com cautela e com a adequada responsabilidade.

Com os conhecimentos mais modernos das sinalizações entre sistema nervoso central (SNC) e órgãos periféricos como o trato gastrintestinal, os órgãos anexos, o tecido adiposo, o tecido muscular, entre outros, houve mudança conceitual das operações bariátricas. Há uma forte tendência a denominá-las exclusivamente cirurgias metabólicas, pois graças as alterações hormonais ocorridas no período pós-operatório a síndrome metabólica pode ser controlada precocemente ou quiçá curada. Os sinais periféricos ao SNC trazem em retorno comandos de apetite, de saciedade e de gasto energético.

Definição

As derivações biliopancreáticas são operações combinadas restritivas e disabsortivas com preponderância do componente disabsortivo. Sob a visão moderna da cirurgia metabólica é uma operação combinada incretínico-sacietógena de maior efetividade e que mais resiste ao tempo.

Histórico

Nicola Scopinaro recebe o mérito de ter sido o primeiro a estudar o efeito da gastrectomia parcial associada a uma gastroileostomia para o controle da obesidade mórbida. Sua primeira publicação data de 1976 e a ele se dá o mérito do nome derivação biliopancreática.

Este modelo cirúrgico é a réplica, controlável, da antiga gastroileostomia inadvertida, descrita desde os tempos históricos do início das gastrectomias propostas por Theodor Bilroth.

O que era uma complicaçāo grave, incontrolável e indesejável das cirurgias gástricas passou a ser um procedimento clinicamente controlado nas mãos do seu autor e o modelo cirúrgico consta de uma gastrectomia distal e de uma anastomose do coto gástrico no íleo terminal.

Por uma série de razões, variantes desta operação passaram a ser divulgadas no meio científico. Em nosso meio, Domene *et al.* propuseram a mesma cirurgia com preservação antral, diminuindo o tempo cirúrgico da gastrectomia.

Outra variação técnica, que se difundiu em todo o mundo, foi a desenvolvida na América do Norte, em 1989 por Douglas Hess, em Bowling Green, Ohio. El modificou a maneira de executar a gastrectomia, de distal para vertical com preservação pilórica e anastomosou o bulbo duodenal proximal ao íleo terminal a maior distância da válvula ileocecal (100 cm) do que a proposta inicial de Scopinaro (50 cm).

Apesar de ser o pioneiro ao propor e realizar esta operação, publicou sua técnica e seus primeiros resultados somente em 1993. Hess deixou passar a oportunidade de ser o pioneiro da primeira publicação. Picard Marceau, no Canadá, publicou em 1991 sua experiência com esta técnica e não mencionou Hess em suas referências bibliográficas.

Para diferenciar esta variante da derivação biliopancreática proposta por Scopinaro, Hess a denominou-a derivação biliopancreática com desvio duodenal, originalmente *biliopancreatic diversion with duodenal switch*, ou simplesmente *duodenal switch* como foi divulgada e internacionalmente conhecida.

A despeito de constituir-se em um anglicismo, é conhecida na língua portuguesa simplesmente como *duodenal switch* ou DS.

A origem deste nome também merece considerações. Em 1987, Tom DeMeester publicou um trabalho sobre a derivação do duodeno ao jejuno pela técnica de Y-de-Roux a fim de impedir o refluxo do conteúdo duodenal, bile e suco pancreático ao estômago, na tentativa de curar a então denominada gastrite alcalina de refluxo, entidade nosológica que desapareceu no tempo, após descobertas fisiopatológicas das inflamações da mucosa gástrica.

Esta operação proposta por DeMeester se chamava *duodenal switch*. Por analogia à derivação do duodeno de maneira similar, Hess usou este termo para nomear a operação por ele proposta.

Técnicas

A derivação biliopancreática proposta por Nicola Scopinaro consiste em uma gastrectomia parcial, distal, que deixa um coto gástrico em média com 250 ml (200 a 500 ml) de continência. Este coto gástrico é anastomosado a 200 ou 250 cm da válvula ileocecal aos moldes do Y-de-Roux. A alça comum em geral é de 50 cm de comprimento (Figura 74.15). As suturas podem ser feitas manualmente ou mecanicamente com grampeadores e podem ser realizadas por via aberta, a laparotomia, ou por via laparoscópica. A escolha da via de acesso depende da preferência do cirurgião, das suas habilidades cognitivas e psicomotoras e da conveniência econômica das fontes pagadoras.

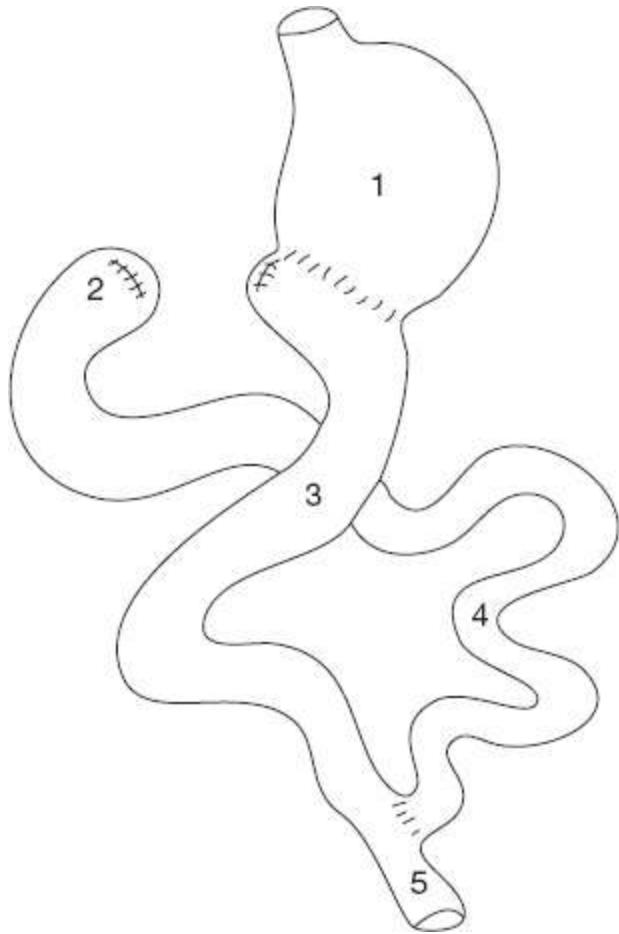


Figura 74.15 Derivação biliopancreática. Técnica de Scopinaro. 1. Coto gástrico. 2 Coto duodenal. 3. Alça alimentar. 4. Alça biliopancreática. 5. Alça (canal) comum.

Cada vez mais a via laparoscópica se firma como a melhor em qualidade e preferência dos pacientes e dos cirurgiões.

O *duodenal switch*, ou DS, consiste em uma gastrectomia vertical que se inicia a poucos centímetros do piloro e é direcionada ao ângulo de His. Esta parte do procedimento também é conhecida na literatura como *sleeve gastrectomy* ou gastrectomia tubular ou em manga.

O duodeno é dissecado até a artéria pancreaticoduodenal superior anterior e ele é seccionado neste nível.

A liberação do duodeno pode ser feita com ou sem a secção da artéria gástrica direita. A secção desta artéria possibilita sua mobilização de modo a facultar uma anastomose mais facial e da mesma maneira segura.

O bulbo duodenal proximal, continuidade do canal pilórico, é anastomosado ao íleo

terminal a 250 cm da válvula ileocecal. A continuidade intestinal é feita obedecendo aos princípios da anastomose em Y-de-Roux, deixando um canal comum de 100 cm (Figura 74.16).

Posteriormente, o próprio Hess propôs distâncias variáveis entre as anastomoses de modo que a distância entre a anastomose duodenointestinal e a enteroanastomose do Y-de-Roux, segmento intestinal chamado de alça alimentar, devesse obedecer ao critério de 40% do comprimento total do intestino delgado. Da mesma maneira estabeleceu que o canal comum, segmento de íleo entre o Y-de-Roux e a válvula ileocecal, correspondesse a 10% deste mesmo comprimento do intestino delgado.

Estes dois modelos técnicos levaram outros autores a publicarem variações do mesmo tema sob as mais diferentes justificativas.

Em nosso meio, Domene *et al.* simplificaram a operação de Scopinaro, deixando o estômago distal *in situ*, sem ressecção, diminuindo o tempo e as complicações cirúrgicas, aparentemente com os mesmos resultados clínicos.

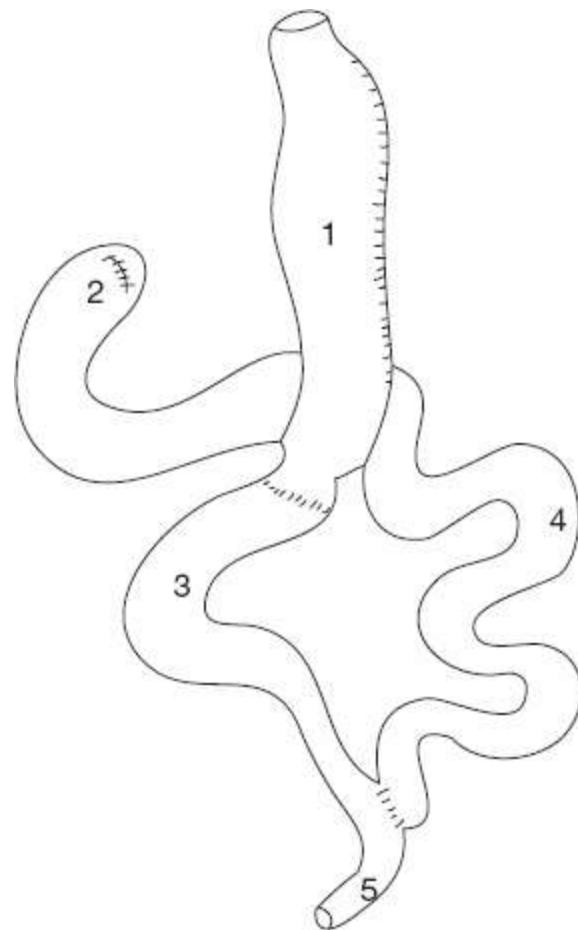


Figura 74.16 *Duodenal switch*. 1. Coto gástrico. 2. Coto duodenal. 3. Alça alimentar. 4. Alça biliopancreática. 5. Alça (canal) comum.

Uma meia operação também ganhou espaço na literatura médica internacional. A gastrectomia vertical ou *sleeve gastrectomy*, fruto de uma operação incompleta por dificuldades técnicas, tem sido utilizada para o tratamento de pacientes com obesidade mórbida com o codinome de operação estagiada. A promessa de ser completada se necessário no futuro tem feito muitos pacientes ficarem somente com a primeira metade de um *duodenal switch*. Resultados a longo prazo deverão ditar o futuro deste procedimento.

► Experiências clínicas e resultados tardios

Com a experiência clínica aprende-se que pacientes obesos tratados cirurgicamente frequentemente surpreendem pelas oscilações em seus transtornos do humor, pelos seus comportamentos dietéticos, pelas suas aderências a exercícios físicos e pelos seus objetivos e motivações.

As intervenções cirúrgicas enfocam com frequência um determinado comportamento tais como a compulsão alimentar por volume, o hábito beliscador, a preferência por doces, por gorduras ou uma mescla destes e outros comportamentos.

Exemplificamos a seguir:

- Métodos restritivos puros, dedicados a comedores de volume, podem falhar em beliscadores e tomadores de líquidos calóricos
- Métodos disabsortivos puros, dedicados principalmente a comedores de gordura, podem sucumbir nos comedores de carboidratos ou especificamente de doces e confeitos
- Métodos mistos mais restritivos como o *bypass* gástrico e respectivas variantes, dedicados a comedores de volume e de doces (*dumping*), podem falhar nos pacientes beliscadores, sem *dumping* ou comedores de gorduras na forma de alimentos pastosos ou líquidos
- Métodos mistos mais disabsortivos como as derivações biliopancreáticas e suas variantes, dedicados aos comedores de gordura, podem ser malsucedidos nos

comedores de carboidratos ou doces e confeitos em geral.

Um grande inimigo de cirurgia bariátrica é o hábito alcoólico. A grande ingestão calórica líquida e crônica realizada desta forma é na sua quase totalidade revestida de falha na perda de peso ou reganho de peso.

Há uma tendência em se escolher um procedimento cirúrgico com base no perfil do paciente. O hábito de vida que inclui o alimentar, identificado no período pré-operatório, que poderia nortear a escolha do método pode mudar no período pós-operatório, sendo responsável pelo insucesso da operação.

Excluem-se desta tendência os cirurgiões praticantes e adeptos de uma única técnica.

Este preâmbulo serve para enfatizar que resultados a longo prazo são os que realmente contam na análise de uma intervenção bariátrica.

A literatura médica está repleta de exemplos de séries publicadas em fase inicial do uso de um método e que não são republicadas após vários anos de acompanhamento. Isto quando há seguimento.

Em matéria de derivações biliopancreáticas com ou sem *duodenal switch* são poucas as séries analisadas após dez anos.

Uma preocupação ao se analisar a publicação de séries de pacientes a longo prazo é a do número deles que foram seguidos. Acompanhamento de um pequeno número de pacientes pode invalidar conclusões, pois é imprevisível saber se a maioria deles foi ou não beneficiada pelo método.

As séries de *duodenal switch* de Hess e de Marceau publicadas após dez anos ou a de derivação biliopancreática de Scopinaro, que é mais a antiga operada, dão uma ideia destas intervenções.

Estas operações são as mais efetivas em perda de peso, as que mais resistem ao tempo, as mais efetivas no tratamento da síndrome metabólica, porém, são as que envolvem maior número de sequelas nutricionais.

Hess analisou a perda de peso de 161 pacientes submetidos no ano de 1994 ao *duodenal switch* e acompanhados até 2004 com 91% de seguimento nesses dez anos de observação. A perda do excesso de peso foi sustentável nesse período, oscilando entre 70 e 80%.

Marceau *et al.* publicaram um acompanhamento de 15 anos da experiência com *duodenal switch*. No que tange à perda do excesso de peso observaram 618 pacientes com até 5 anos de operação e com perda de 77%, 451 pacientes acompanhados entre 5 e 10 anos com perda do excesso de peso de 69,4% e 284 pacientes acompanhados de 10 a 15 anos com perda de 68,9%.

Os resultados a longo prazo de Scopinaro mostram números sustentáveis após uma década de acompanhamento. A perda de excesso de peso após 10 anos foi de 74% em 1.280 casos, após 14 anos de 75% em 839 casos, após 16 anos foi de 75% e após 18 anos de 76% em 146 e após 20 anos de 77% dos 87 pacientes acompanhados. É importante registrar que o procedimento proposto por Scopinaro data de mais de 30 anos.

► Como cirurgia metabólica

Pacientes gastrectomizados por ulcera péptica gastroduodenal ou por câncer gástrico que eram diabéticos tipo 2 tiveram sua doença metabólica controlada após este procedimento. O fato foi mencionado na literatura médica sem muita ênfase até que Pories publicou em 1995 seu trabalho intitulado *Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus*".

Pacientes obesos mórbidos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 ficavam normoglicêmicos antes de perder peso suficiente para sair da categoria de obesidade mórbida. Alguns tinham alta hospitalar sem o diabetes.

Várias teorias foram levantadas para justificar este fato, mas o lugar comum sempre era o de retirar o duodeno do trânsito alimentar e levar os alimentos diretamente ao intestino delgado distal.

Nascia aí o conceito de cirurgia metabólica.

A operação que mais se aproxima a este conceito, que tem a melhor e maior perda de peso sustentável e respaldo suficiente na literatura médica é a derivação biliopancreática com ou sem o *duodenal switch*.

Hess *et al.* compararam os resultados obtidos a longo prazo no controle do diabetes *mellitus* tipo 2 em 105 pacientes submetidos ao *duodenal switch* e encontrou valores estáveis entre 70 e 80% de resolução em um período de 12 a 72 meses.

Dados publicados por Buchwald e Oien confirmam este fato. Na metanálise publicada por Buchwald *et al.* a resolução do diabetes *mellitus* tipo 2 foi de 98,9% para derivação biliopancreática ou *duodenal switch*, de 83,7% para o *bypass* gástrico e de 71,6% para gastroplastia e de 47,9% para a banda gástrica ajustável. Estes resultados foram obtidos da análise de 136 estudos que abrangeram 22.094 pacientes.

Em contrapartida, Parikh *et al.* analisaram uma série de 1.293 pacientes obesos mórbidos, dentre eles 282 diabéticos que foram submetidos a intervenções laparoscópicas dos quais 218 à banda gástrica ajustável, 53 ao *bypass* gástrico e 11 à derivação biliopancreática/*duodenal switch*. Não encontraram diferença estatística na resolução do diabetes *mellitus* tipo 2 no espaço de 2 anos, porém, reconhecem que o tempo foi curto e que a série foi pequena. Chamam a atenção de que, a despeito de mecanismos hormonais, a perda de peso observada tenha sido responsável por estes resultados iniciais similares.

► Como cirurgia de revisão

A derivação biliopancreática com ou sem *duodenal switch* pode ser utilizada quando ocorre falha de perda ou reganho de peso em outras operações como a gastroplastia vertical com banda, a banda gástrica laparoscópica ajustável, o *bypass* gástrico em Y-de-Roux com ou sem banda e outras mais.

O princípio da reoperação é o de converter uma operação exclusivamente restritiva ou mais restritiva mista em uma operação mista, mormente disabsortiva.

É evidente que antes de propor uma reoperação devem ser feitos todos os esforços da equipe multiprofissional para corrigir o reganho de peso. A atuação de psiquiatra ou psicólogo no controle do comer compulsivo, de nutricionista corrigindo distorções de dieta, de médico do exercício ou congênere para adicionar mais atividades físicas e outros é de mais alta importância. No insucesso de todo este trabalho resta a reoperação como alternativa final.

É muito importante lembrar que intervenção desta natureza tende a desnutrir os pacientes e a aderência ao tratamento é imprescindível para o bom resultado.

Converter uma gastroplastia vertical ou uma banda gástrica para uma derivação biliopancreática com ou sem o *duodenal switch* não é completamente difícil, no

entanto, converter um *bypass* gástrico laparoscópico ou aberto em *duodenal switch* é operação trabalhosa, com várias linhas anastomóticas complicadas e também de alto risco.

A conversão do *bypass* gástrico em derivação biliopancreática, Scopinaro-símile, tem sido proposta na literatura com efetiva perda de peso, entretanto, com desnutrição proteica e distúrbios metabólicos mais frequentes. É uma intervenção que deve ser feita somente em pacientes que aderem ao tratamento. A falta de aderência é um risco alto que não deve ser assumido.

► Insucessos das derivações biliopancreáticas

O insucesso das derivações biliopancreáticas no que se refere a falta de perda ou reganho de peso é pouco frequente. Tem sido relacionada com a ingesta calórica exagerada por meio de carboidratos ou mais comumente de bebidas alcoólicas. Um fator que deve ser lembrado com causa de reversões é o odor acentuado de gases ou fezes ou a diarreia crônica que pode ocorrer após as derivações biliopancreáticas com ou sem *duodenal switch*. O constrangimento devido a estes sintomas ou a interferência deles no convívio diário ou no desempenho profissional pode levar a uma necessidade de reverter estas operações.

A desnutrição proteica e as alterações metabólicas tais como anemia, osteopenia e osteoporose e graves deficiências de vitaminas e minerais também consistem em situações, quando não corrigidas clinicamente, que obrigam ao tratamento cirúrgico.

Em caso de reversão de uma derivação biliopancreática existem três alternativas: a enteroanastomose entre a alça alimentar e a biliopancreática que pode ser feita de forma laterolateral (Figura 74.17) ou de forma terminolateral (Figura 74.18). A intenção destas duas formas é a de aumentar o comprimento da alça comum parcialmente ou ao seu limite máximo. A terceira forma seria redirecionar o conteúdo gástrico ao duodeno diretamente no caso do *duodenal switch* ou pela técnica de Henley na derivação biliopancreática pura (Figura 74.19).

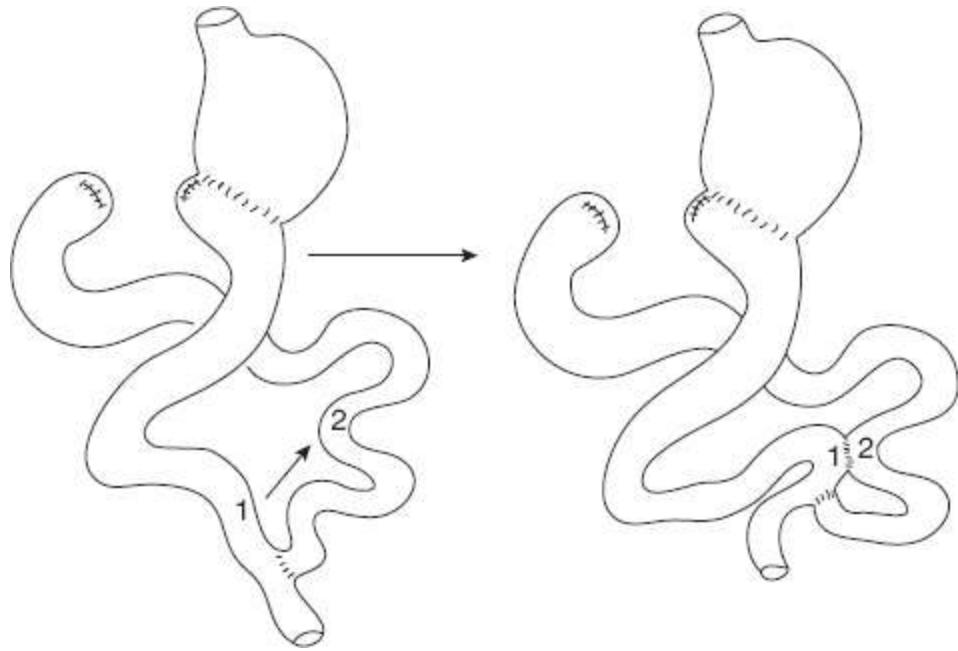


Figura 74.17 Anastomose laterolateral entre a alça alimentar (1) e a alça biliopancreática (2).

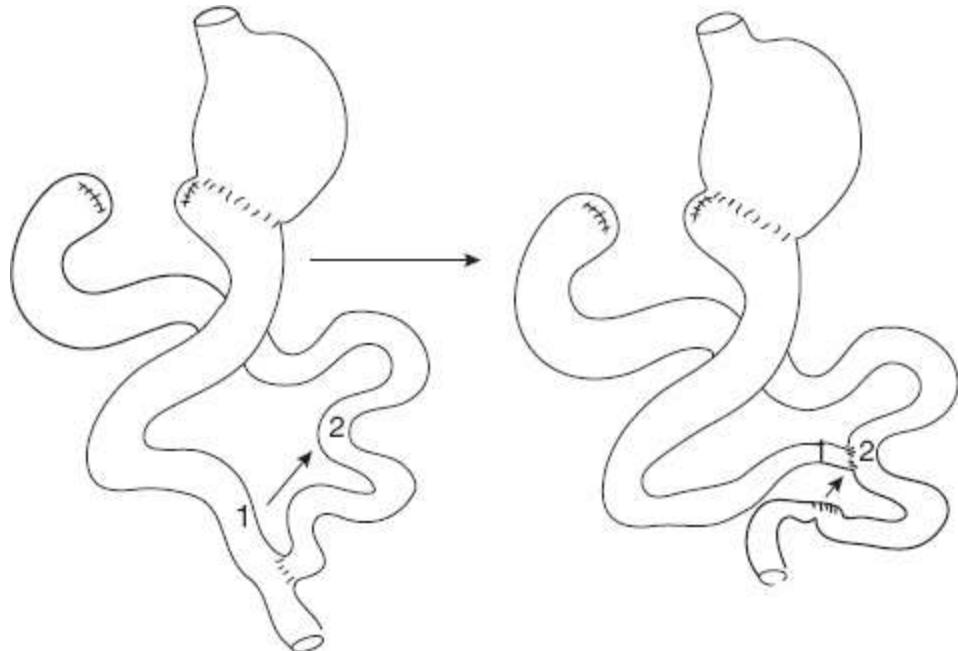


Figura 74.18 Anastomose terminolateral entre a alça alimentar (1) e a alça biliopancreática (2).

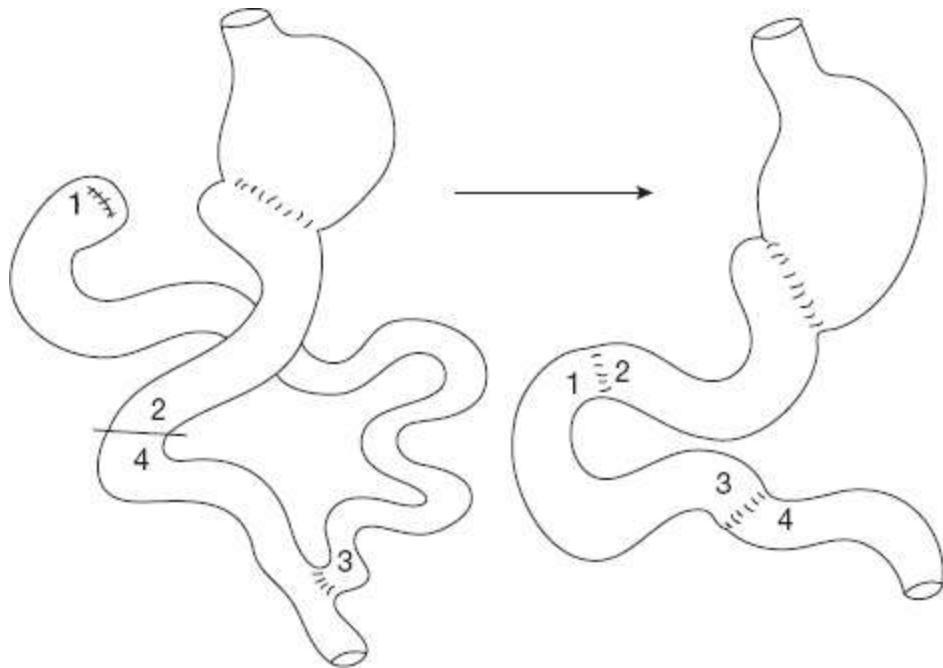


Figura 74.19 Operação de Henley. Reconstrução do trânsito pelo duodeno. 1. Coto duodenal. 2. Alça eferente (alimentar) proximal. 3. Alça biliopancreática. 4. Alça eferente (alimentar) distal.

Comentários

As derivações biliopancreáticas com ou sem o *duodenal switch* consistem nas mais complexas intervenções bariátricas, principalmente quando executadas por laparoscopia.

O uso da via laparoscópica envolve treinamento em cirurgia laparoscópica avançada e o resultado do procedimento é cirurgiãodependente.

Quando o profissional não tem as aptidões cognitivas e psicomotoras para executar com segurança estes procedimentos, ele pode comprometer o resultado final devido a complicações cirúrgicas pós-operatórias graves tanto imediatas e mediatas, quanto tardias.

A deiscência de sutura tanto da secção do estômago como de linhas anastomóticas pode levar o paciente a uma peritonite aguda e a fistula digestiva. Resultado desastroso nestes casos é considerável e torna-se fator intimidador.

A fistula digestiva, que é o resultado imediato destas deiscências, no mínimo retém o paciente no hospital por considerável espaço de tempo ou no máximo leva o paciente

ao óbito.

Outras complicações tais como sangramento, obstrução ao trânsito, úlcera gástrica, úlceras de linha de sutura ou jejunais, entre outras, atemorizam o cirurgião menos preparado, fazendo com que as derivações biliopancreáticas com ou sem o *duodenal switch* não sejam praticadas com mais frequência.

Considerações finais

As derivações biliopancreáticas em suas diferentes apresentações, seja a clássica, seja o *duodenal switch* ou suas variantes, abertas ou laparoscópicas, consistem nas mais efetivas operações bariátricas no que se refere à perda sustentável do peso, entretanto, são as intervenções que mais requerem cuidados nutricionais.

Dentro do conceito de cirurgia metabólica se enquadram como as mais efetivas no controle do diabetes *mellitus* tipo 2 e nas hiperlipemias.

A resolução das comorbidades é efetiva e duradoura após a derivação biliopancreática.

Estas intervenções, uma vez comparadas com as demais, podem levar a maior número de complicações metabólicas e nutricionais a curto, médio e longo prazo se o paciente não demonstrar aderência e complacência ao tratamento.

Pacientes que não tiverem condições de se submeter a este acompanhamento e à disciplina de suporte nutricional não devem ser operados com estas técnicas.

Buchwald e Oien, em levantamento sobre a cirurgia bariátrica/metabólica no mundo no período de 2003 a 2011, demonstraram alguns dados interessantes: enquanto houve aumento do número de gastrectomias verticais, um ligeiro decréscimo do número de bypasses gástricos, um decréscimo importante do número de bandas gástricas ajustáveis, houve manutenção da frequência das derivações biliopancreáticas/*duodenal switch* em 2,2%.

A baixa frequência de uso deste procedimento se prende a alguns fatores, tais como: complexidade técnica laparoscópica, curva de aprendizado mais longa, desestímulo pelo uso infrequente, dependente de acurado acompanhamento multidisciplinar, pouco apelo por parte dos pacientes e sequelas pós-operatórias.

No entanto, existe o paciente ideal para as derivações biliopancreáticas: aquele

bem esclarecido quanto ao procedimento, aderente e complacente ao tratamento, comedor preferencialmente de gorduras, com condições econômicas para aquisição de suplementos nutricionais, com síndrome metabólica e se for superoberobeso.

Bibliografia recomendada

- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E *et al.* Bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292:1724-37.
- Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg*. 2013; 23:427-36.
- Domene CE, Rasera I, Ciongoli J. Derivação biliopancreática com preservação gástrica videolaparoscópica – Sistematização da Técnica. *Rev Col Bras Cir*. 2001 28:453-54.
- Hess DS, Hess DW, Oakley RS. The Biliopancreatic Diversion with the Duodenal Switch: Results Beyond 10 Years. *Obes Surg*. 2005; 15:408-16.
- Marceau P, Biron S, Hould F *et al.* Duodenal Switch: Long-Term Results Obesity Surgery. 2007; 17:1421-30.
- Marchesini JB. Laparoscopic reoperative surgery – biliopancreatic diversion: duodenal switch. In: Pitombo C, Jones K, Higa Ket *et al.* *Obesity Surgery. Principles and Practice*. Ed. McGraw Hill, 2007 pp 285-92.
- Marchesini JB, Marchesini JC. Insucesso terapêutico, complicações tardias e reoperações. In: Garrido Jr A B, Ferraz E M, Barroso F *et al.* *Cirurgia da obesidade*. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica, São Paulo: Atheneu. 2002 pp 227-44.
- Marchesini JB, Marchesini JCD, Freitas ACT. Tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. In: Coelho JCU. *Aparelho digestivo. Clínica e cirurgia*. São Paulo: Atheneu 2005, pp 622-32.
- Marchesini JB, Marchesini JCD, Marchesini SD *et al.* Derivações biliopancreáticas com gastrectomia distal (operação de Scopinaro) e gastrectomia vertical com preservação do piloro (Duodenal Switch de Hess e Marceau). In: Garrido Jr A B Ferraz E M, Barroso F *et al.* *Cirurgia da obesidade*. São Paulo: Atheneu. 2002; 163-71.
- Parikh M, Ayoung-Chee P, Romanos E *et al.* Comparison of rates of resolution of diabetes mellitus after gastric banding, gastric bypass and biliopancreatic diversion. *J Am Coll Surg*. 2007; 205:631-35.
- Scopinaro N. Malabsorptive procedures: Biliopancreatic diversion – scopinaro procedure. In: Pitombo C, Jones K, Higa Ket *et al.* *Obesity surgery. Principles and*

practice. New York: McGraw Hill. 2008, pp 111-29.

Mecanismos de Ação das Cirurgias Bariátricas

Bruno Geloneze, José Carlos Pareja e Luciana Mela Umeda

Introdução

A pandemia mundial de obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) tem aumentado de maneira devastadora em todo o mundo. Segundo dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF), a prevalência do DM2 em 2013 foi estimada em mais de 382 milhões de pessoas adultas no mundo, sendo que as perspectivas para 2035 é que esse número ultrapasse os 592 milhões de acometidos.

Dados da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) de 2012 apontam uma prevalência de 13,4 milhões de indivíduos com DM2 no Brasil, ocupando o quarto lugar entre os países com maior prevalência da doença.

A terapia medicamentosa e comportamental para os indivíduos obesos com diabetes muitas vezes é ineficiente para o controle glicêmico adequado ao longo do tempo em razão do caráter progressivo da doença, necessitando do aumento também progressivo das doses medicamentosas e gerando uma polifarmácia. Além disso, muitos medicamentos hipoglicemiantes têm como efeito adverso o ganho de peso, mantendo o ciclo vicioso: *obesidade/diabetes*.

A cirurgia bariátrica vem emergindo como uma estratégia muito eficaz para indivíduos obesos com diabetes, com taxas muito baixas de complicações, perda de peso durável e melhora pronunciada do controle glicêmico, proporcionando melhora da qualidade de vida e das comorbidades relacionadas com o excesso de peso.

Em muitas técnicas cirúrgicas, a melhora da homeostase glicêmica ocorre por mecanismos independentes da perda de peso, de modo precoce, imediatamente após a

realização do procedimento cirúrgico. A compreensão desses mecanismos ainda está elucidada, mas estes, possivelmente, estão correlacionados a alterações fisiognomáticas realizadas no trato gastrintestinal.

As indicações clássicas para cirurgia bariátrica foram estabelecidas em 1991 em uma reunião realizada pelo National Institute of Health (NIH), nos EUA. Nessa reunião firmou-se a realização da cirurgia em pacientes com índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 40 kg/m^2 ou com IMC maior ou igual 35 kg/m^2 , quando portadores de comorbidades como o diabetes.

Em 2009, a Associação Americana de Diabetes incluiu a cirurgia bariátrica como opção de tratamento para o diabetes e, mais recentemente, em 2012, a Federação Internacional de Diabetes (IDF).

Segundo a IDF, a cirurgia pode ser indicada para pessoas com IMC entre 30 e 35 kg/m^2 , em casos que haja descontrole do diabetes, com insucesso do tratamento clínico e fatores de risco cardiovasculares. Em relação à população asiática, estabeleceu-se um ponto de corte do IMC de 2,5 pontos mais baixo que na população ocidental.

Existem diferentes técnicas cirúrgicas para o tratamento da obesidade. Em geral, os procedimentos são classificados como:

- Restritivos: banda gástrica ajustável laparoscópica (BGAL) e a gastroplastia vertical em manga laparoscópica – *sleeve* (LSG)
- Restritivos e disabsortivos: derivação gástrica com reconstrução em Y-de-Roux (DGYR)
- Disabsortivos: derivação biliopancreática (DBP) e sua variante com preservação do piloro – *duodenal switch* (DBP/DS).

No primeiro grupo é criado um pequeno reservatório gástrico que comporta reduzida quantidade de alimento e que leva à saciedade precoce. Ocorre, então, perda de 47% do excesso de peso após a BGAL e 61,6% após LSG. No segundo grupo há associação de restrição gástrica à derivação do duodeno e do jejuno proximal que provoca mudanças hormonais responsáveis pelo controle glicêmico e perda de 68% do excesso de peso. No terceiro grupo ocorre maior disabsorção de nutrientes, já que somente no íleo terminal os alimentos ingeridos entram em contato com o suco pancreático, sendo assim, é descrita maior perda do excesso de peso, cerca de 70%

(Tabela 75.1).

Prevenção, melhora ou mesmo reversão do DM2 são observadas nas diversas modalidades de cirurgias bariátricas. O estudo Greenville Gastric Bypass mostrou que 82,9% dos 146 pacientes obesos diabéticos e 98,7% dos 152 intolerantes à glicose tornaram-se euglicêmicos em 14 anos de acompanhamento após a cirurgia bariátrica. No estudo Swedish Obese Subjects (SOS), o efeito da cirurgia bariátrica foi comparado ao tratamento clínico em uma série de pacientes obesos e foi demonstrado que em 2 anos, a incidência de DM2 foi 1% no grupo operado e 8% no grupo-controle; e após 10 anos, 7% no grupo operado e 24% no grupo-controle.

Além disso, Schauer *et al.* mostraram remissão do DM2 em 83% dos 192 pacientes obesos diabéticos submetidos a DGYR, e melhora clínica do DM2 nos 17% restantes Scopinaro *et al.* analisaram, retrospectivamente, 201 pacientes que haviam sido submetidos à DBP e relataram normalização da glicemia em 97% dos casos em 10 anos. Em uma revisão de literatura sistemática, Buchwald *et al.* mostraram uma graduação dos efeitos da cirurgia bariátrica na resolução do DM2 de 98,9% para DBP de 83,7% para DGYR; de 71,6% para GVL; e de 47,9% para BGAL (Tabela 75.1).

Tabela 75.1 Eficácia das diferentes técnicas cirúrgicas na resolução do DM2.

Técnica cirúrgica	Perda de peso	Resolução DM2
Banda gástrica	47,5%	47,9%
Gastoplastia vertical	61,6%	71,6%
Derivação gástrica em Y-de-Roux	68,2%	83,7%
Derivação biliopancreática	70,1%	98,9%

Adaptada da metanálise de Buchwald *et al.*, 2004.

Mecanismos fisiopatológicos de reversão do DM2

► Ghrelina

A ghrelina é um peptídio com 28 aminoácidos derivado da pré-pró-ghrelina. No hipotálamo as concentrações de ghrelina aumentam durante o jejum e antes das refeições para estimular o apetite e aumentar as secreções digestivas. Em estudos

experimentais, a administração crônica de ghrelina causa hiperfagia e adiposidade.

Estudos em animais demonstram que a inativação do gene da pré-pró-ghrelina em ratos magros causa reduções na glicemia de jejum e da produção endógena de glicose, e aumento dos níveis de insulina estimulada pela glicose, comparada a ratos selvagens. Isso indica que a ghrelina pode limitar a neoglicogênese e a síntese de glicogênio mediada pela insulina.

Em humanos, as concentrações plasmáticas de ghrelina estão inversamente correlacionadas ao grau de adiposidade e mudanças no IMC e peso corporal. Os indivíduos obesos apresentam níveis circulantes mais baixos de ghrelina, aumentando seus níveis se submetidos a uma dieta hipocalórica para perda de peso.

Níveis de ghrelina pós-cirurgia de DGYR apresentam resultados contraditórios sendo que na maioria deles há diminuição dos seus níveis, mas outros trabalhos mostram não alteração ou mesmo aumento de seus níveis após a cirurgia.

A redução dos níveis de ghrelina foi demonstrada no acompanhamento de pacientes diabéticos submetidos à cirurgia de DGYR, no Laboratório de Investigação en Metabolismo e Diabetes da Unicamp (Limed/Unicamp). Essa redução pode se associar ao efeito sacietógeno da cirurgia e à prevenção do retorno do ganho de peso.

Em um trabalho que comparou a perda de peso induzida por dieta e por cirurgia de DGYR, observou-se aumento do perfil circadiano de ghrelina no grupo dieta e supressão no grupo cirurgia. Em um estudo recente, Nannipieri *et al.* estudaram pacientes com DM2 submetidos a cirurgia de *sleeve* e DGYR. Eles observaram, após 1 ano de acompanhamento, uma redução das concentrações de ghrelina em ambos os grupos. Os autores justificam essa redução no grupo *sleeve* pela diminuição das células produtoras de ghrelina causada pela gastrectomia vertical; já na cirurgia de DGYR, o não contato do alimento com boa parte do estômago justificaria tal decréscimo.

Portanto, mudanças nas concentrações de ghrelina podem correlacionar-se a melhora da sensibilidade e da resistência à insulina nos pacientes com DM2 submetidos aos procedimentos cirúrgicos citados. Apesar da importância histórica desse hormônio, e mediante dados mais atuais, podemos concluir que a ghrelina não parece ser um fator dominante na melhora e/ou remissão do DM2 após cirurgia bariátrica.

► Restrição calórica e perda de peso

Restrição calórica e, subsequentemente, perda de peso, podem ter efeitos potentes na sensibilidade à insulina (SI). Kirket *al.* demonstraram que uma restrição calórica de 1.100 kcal/dia durante 48 h pode resultar na melhora da sensibilidade hepática à insulina com redução da gliconeogênese; entretanto, esse efeito não é observado na sensibilidade muscular, que só se modifica com perda significante de peso em indivíduos obesos. De modo similar, em um trabalho realizado pelo nosso grupo, notamos redução significante do *homeostatic model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR) 7 dias após a realização da cirurgia de DGYR, quando não havia perda significante de peso.

A cirurgia de DGYR e a DBP causam uma redução significante da resistência à insulina 2 semanas após a cirurgia. Entretanto, o efeito da DBP na sensibilidade muscular à insulina é única e, possivelmente, está relacionada com a má absorção de lipídios, resultando em rápida melhora na sensibilidade muscular à insulina, mesmo com perda de peso insignificante (menor que 10%).

Indubitavelmente, a perda de peso desempenha um papel importante na cura do DM2 após as cirurgias bariátricas, especialmente a longo prazo. Melhora da SI, aumento dos níveis de adiponectina, melhora da sinalização dos receptores de insulina, diminuição dos lipídios intramuscular e intra-hepático são fatos descritos após as cirurgias e são esperados como consequência da perda de peso. Mas, devido às seguintes observações, foi questionada a soberania da perda de peso como justificativa da melhora do DM2:

- Melhora precoce do DM2 antes mesmo da perda de peso
- Superior melhora após procedimentos não puramente restritivos, apesar de similar perda de peso
- Melhora após cirurgias experimentais mesmo sem qualquer emagrecimento
- Desenvolvimento de hiperatividade tardia da célula b.

Após DGYR e DBP, o DM2 se resolve dentro de poucos dias antes de uma perda de peso significativa. Em um estudo com 1.160 pacientes submetidos a DGYR, 30% daqueles com DM2 tiveram alta hospitalar em cerca de 3 dias sem uso de

hipoglicemiantes. Há melhora da SI precocemente após as cirurgias, exceto naquelas exclusivamente restritivas. A eficácia da BGAL foi demonstrada em poucos estudos; em um deles, envolvendo 93 pacientes obesos com DM2, os primeiros efeitos no controle glicêmico apareceram após 6 meses da cirurgia, quando a perda do excesso de peso chegava a 29%. Sendo assim, ocorre uma correlação entre perda de peso e glicemia, sugerindo que o mecanismo para melhora do DM2, nesses casos, estaria relacionado com o emagrecimento.

Ocorre maior resolução do DM2 após perda de peso induzida por DGYR mesmo com equivalente perda de peso por dieta ou após as cirurgias puramente restritivas. Laferrère *et al.* mostraram que em similar perda de 9,5 kg, o grupo submetido a DGYR teve melhor controle da glicemia demonstrado por meio de teste de tolerância oral à glicose que o grupo-controle com dieta hipocalórica, além de ter sido demonstrado aumento do GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Na comparação entre DGYR e sleeve, apesar de mesma perda ponderal, após 6 meses houve maior remissão do DM2 no primeiro grupo (93% *versus* 46%). Achados semelhantes foram descritos após BGAL.

► Redução da gordura ectópica e modulação da adiposopatia

A adiposopatia é uma “doença da célula gordurosa”, ou seja, um distúrbio anatomofuncional do tecido adiposo que causa um balanço energético positivo associado a capacidade diminuída de expansão do tecido adiposo subcutâneo. A oferta crônica de macronutrientes aliada ao sedentarismo são seus principais desencadeantes.

Anatomicamente, a adiposopatia caracteriza-se por acúmulo de gordura ectópica, hipertrofia dos adipócitos, hipoxia intracelular, diminuição da sensibilidade à insulina e aumento da resposta inflamatória, que favorece o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas como o DM2.

O acúmulo de gordura visceral resulta na deterioração da sensibilidade à insulina, no desenvolvimento de dislipidemia e na piora do nível de tolerância à glicose em indivíduos com DM2.

A leptina é um hormônio intimamente correlacionado à homeostase energética, sendo produzida, principalmente, pelos adipócitos, estando elevada na obesidade e em estados de aumento da massa adiposa. Ela age no hipotálamo, reduzindo o apetite e aumentando o consumo energético. Na obesidade temos uma resistência à ação da

leptina, levando a um estado de fome constante. Esse hormônio se correlaciona a estados de inflamação e resistência à insulina, estando também associado a maior risco de doenças cardiovasculares. A cirurgia bariátrica causa diminuição precoce dos níveis de leptina, levando à melhora da inflamação, aumentando a sensibilidade à insulina e a expressão da adiponectina, e causando a diminuição da mortalidade cardiovascular.

Sabe-se que o tecido adiposo secreta uma diversidade de hormônios e substâncias. Interleucina 6 (IL-6), interleucina 2 (IL-2), interleucina 1 beta (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) são fatores pró-inflamatórios que estão elevados na obesidade, diminuem a atividade da lipase lipoproteica (LPL) e estimulam a lipólise, contribuindo para a resistência à insulina. De modo antagônico, a adiponectina é uma adipocitocina produzida exclusivamente pelo tecido adiposo, com propriedades sensibilizadoras à ação da insulina no fígado e no músculo, inibindo o processo inflamatório e aterosclerótico, estando inversamente correlacionada à obesidade visceral.

A adiponectina sérica está diminuída em pacientes com obesidade e síndrome metabólica. Vários estudos demonstraram aumento dos seus níveis após cirurgia bariátrica, fato também confirmado por um trabalho do nosso grupo em que os pacientes foram reavaliados 90 dias após a cirurgia de derivação gástrica em Y-de-Roux. A cirurgia bariátrica promove perda de peso, redução da resistência à insulina, do risco cardiovascular e da mortalidade. Tais alterações se relacionam com a diminuição da inflamação e mudanças nas adipocitocinas mencionadas, o que reflete melhora do controle metabólico no diabetes.

► Melhora da sensibilidade à insulina

A sensibilidade à insulina (SI) é o grau de resposta do organismo ao estímulo da insulina e, assim, a capacidade de redução da glicemia. A resistência à insulina (RI) é uma anormalidade metabólica na qual há resposta diminuída à ação da insulina.

A SI tem como método de avaliação “padrão-ouro” o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico. Em razão de o clamp ser um método sofisticado e não estar disponível para a maioria dos investigadores, Turner desenvolveu um modelo

matemático que prediz a SI pela simples medida da glicemia e insulina de jejum, sendo denominado HOMA (*homeostatic model assessment*).

A cirurgia bariátrica parece ter efeito na melhora da SI. Em um trabalho realizado por Guidone *et al.* foram avaliados pacientes obesos diabéticos submetidos à cirurgia da DBP, sendo observado a SI pelo clampe logo 7 a 10 dias de pós-operatório, quando a perda de peso não era significante.

Em um estudo conduzido por nosso grupo, 10 pacientes com DM2 foram submetidos à cirurgia de DGYR, sendo observado, logo aos 7 dias, um pico exacerbado e precoce de insulina após teste de refeição padrão (por via oral [VO]), correlacionado ao pico de GLP-1. Observamos melhora importante do HOMA-IR nesse período, demonstrando melhora precoce da SI em nível hepático. A elevação do índice insulinogênico ocorreu após 30 e 90 dias, após perda significativa de peso, demonstrando melhora precoce na secreção da insulina.

Um estudo realizado na Universidade de Roma, em parceria com a Unicamp comparando as técnicas disabsortiva (DBP) e mista (DGYR) em pacientes com obesidade grau III, demonstrou que a DBP determinava melhora mais rápida e pronunciada da SI em relação à cirurgia de DGYR.

Lima *et al.*, do nosso grupo, observaram, em um estudo com mulheres na menopausa, que a cirurgia de DGYR não promovia melhora da SI determinada pelo clampe, mas promovia somente melhora do HOMA-IR ao primeiro mês de pós-operatório demonstrando melhora da sensibilidade hepática à insulina.

Esses estudos sugerem que mecanismos independentes da perda de peso possam estar relacionados com a melhora da resistência à insulina nas diferentes modalidades cirúrgicas

► Melhora da função das células beta

A célula beta do pâncreas é uma das mais complexas células endócrinas, sendo que pequenas alterações em seu funcionamento podem causar impactos significantes na homeostase glicêmica.

Há vários mecanismos envolvidos na disfunção das células beta. A aminotoxicidade, a lipotoxicidade e a glicotoxicidade resultam na aceleração dessa

disfunção.

A primeira manifestação de disfunção das células beta no DM2 se caracteriza pelo decréscimo e perda da primeira fase de secreção de insulina, evoluindo paulatinamente para diminuição da segunda fase de secreção conforme a evolução da doença.

Existem testes funcionais que avaliam a capacidade funcional das células beta, sendo realizados em jejum ou seguindo protocolo de testes dinâmicos. Nos testes realizados em jejum, a dosagem das concentrações basais de glicose e insulina é realizada com o intuito de estimar a função das células beta com base na homeostase glicêmica, mas depende da precisão dos ensaios clínicos e só reflete único aspecto da curva dose-resposta da relação glicose-insulina. Os testes dinâmicos são considerados mais complexos e fidedignos para essa avaliação, sendo divididos em testes de estímulo oral e de estímulo intravenoso. Nos testes de estímulo oral a ingestão alimentar incita o eixo enteroinsular, favorecendo a liberação de hormônios incretínicos que aumentam a secreção de insulina. O teste de estímulo oral proporciona uma avaliação mais fisiológica da função das células beta se comparado ao teste intravenoso. Porém, no teste intravenoso do clamp hiperglicêmico, pode-se avaliar a primeira e segunda fases de secreção de insulina por meio da infusão intravenosa de glicose.

Em estudo realizado por Salinari *et al.*, pacientes obesos com diabetes foram submetidos à cirurgia do DBP e comparados com indivíduos-controle magros, 1 mês após o procedimento cirúrgico. Verificou-se nos diabéticos o restabelecimento total da primeira fase de secreção de insulina no teste de tolerância à glicose intravenosa, e normalização da sensibilidade à insulina pelo teste oral e intravenoso, semelhante aos indivíduos-controle. Briatore *et al.* avaliaram o efeito da cirurgia de DBP na secreção de insulina em pacientes com obesidade e diabetes, demonstrando restauração da resposta aguda de secreção de insulina após o estímulo de glicose intravenosa 1 mês depois do procedimento, evidenciando que essa modalidade cirúrgica melhora de modo pronunciado o estímulo de secreção de insulina, levando à normalização das concentrações de glicose.

Junqueira *et al.*, do nosso grupo, investigaram o efeito da cirurgia de DBP na função das células beta, em pacientes diabéticos com obesidade graus I e II, usando sobrecarga oral e intravenosa de glicose. O trabalho demonstrou melhora da função das células

beta, da SI e da extração hepática de insulina com 1 mês de pós-operatório.

Em geral esses estudos demonstram melhora parcial ou completa na primeira fase de secreção de insulina, redução na secreção absoluta basal e total de insulina e melhora da sensibilidade das células beta à glicose.

► Efeito do intestino distal

A “hipótese do intestino distal”, proposta por Cummings *et al.*, sugere que a melhora do controle glicêmico atingida pelos pacientes diabéticos, após a cirurgia bariátrica, resulta da chegada mais precoce dos nutrientes ao intestino distal, produzindo um sinal fisiológico que melhora a homeostase glicêmica. Os potenciais mediadores desses efeitos seriam os peptídos 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), inibidor gástrico (GIP) YY (PYY) e colecistocinina (CCK).

■ GLP-1 e GIP

Mudanças no trânsito alimentar após a cirurgia estão intimamente associadas a mudanças na secreção de insulina e de certos hormônios gastrintestinais.

Os hormônios GIP e GLP-1 são considerados incretínicos, pois são responsáveis por 50% da secreção de insulina em indivíduos saudáveis. O GLP-1 é produzido pelas células L, principalmente no íleo terminal, e o GIP nas células K do estômago, duodeno e jejuno.

A chegada mais rápida de alimento parcialmente digerido ao intestino distal resulta na acentuada secreção de GLP-1, aumentando a tolerância à glicose por aumentar a secreção de insulina dependente do alimento, suprimir a secreção de glucagon, inibir o esvaziamento gástrico e, possivelmente, melhorar a sensibilidade à insulina. Os níveis de GIP em jejum geralmente não se alteram, mas os estudos são muito controversos em relação a seus níveis pós-prandiais, alguns demonstrando nenhuma elevação, outros aumento e diminuição.

Pacientes com DM2 têm deficiência de incretinas. Essa deficiência ocorre em razão da secreção reduzida de GLP-1 e do prejuízo do efeito insulinotrópico do GIP. Nesses pacientes as concentrações plasmáticas de GLP-1 estão diminuídas, mas seu efeito biológico em estimular a secreção de insulina está preservado. A enzima dipeptidil-

peptidase 4 (DPP-4) é responsável pela degradação de GIP e GLP-1, sendo que alguns estudos já demonstram aumento da sua atividade em estados hiperglicêmicos.

O efeito incretínico é o fenômeno da maior secreção de insulina em resposta à ingestão oral de glicose quando comparada àquela após a administração intravenosa de glicose. O efeito corresponde à maior parte da secreção pós-prandial de insulina, estando diminuído em pacientes com DM2. As diversas modalidades de cirurgia bariátrica que realizam o desvio do trânsito intestinal parecem corrigir essa disfunção metabólica, levando a alterações dos hormônios intestinais.

Em um de seus estudos, Laferrère *et al.* demonstraram melhora do efeito incretínico 1 mês após a cirurgia de DGYR, com elevação precoce dos níveis de GLP-1 e GII com subsequente aumento da secreção de insulina. Esses mesmos autores observaram, em outro trabalho, que havia melhora do efeito incretínico somente nos pacientes submetidos à cirurgia e não naqueles que apresentaram a mesma perda de peso com dieta hipocalórica. Em outro estudo conduzido por nosso grupo, 10 pacientes com DM2 foram estudados antes e após a cirurgia da DGYR. Antes da cirurgia, observamos uma curva embotada de insulina e GLP-1 após teste de refeição padrão; logo aos 7 dias de pós-operatório, observamos um pico precoce de insulina e GLP-1 aos 30 min após teste de refeição padrão (VO), permanecendo tais níveis elevados mesmo 5 anos após a cirurgia. Nesse estudo encontramos uma correlação positiva entre o pico de GLP-1 e de insulina.

■ Peptídio YY

O peptídio YY (PYY) é um hormônio anorexígeno cossecretoado com o GLP-1 pelas células L intestinais em resposta ao estímulo dos nutrientes. Ele age diminuindo a fome e aumentando a saciedade; também é responsável por inibir o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal.

O PYY promove a saciedade em indivíduos magros e em obesos. Sabe-se que em obesos os níveis de PYY estão diminuídos tanto em jejum quanto pós-prandiais. Muitos estudos demonstram elevação do PYY em conjunto com o GLP-1 após a cirurgia de DGYR, não sendo observada após realização da cirurgias restritivas como a banda gástrica. Le Roux *et al.* demonstraram acentuação da resposta do PYY durante um teste de refeição de 420 kcal 12 meses após DGYR em relação a controles magros e obesos.

obesos em pré-operatório. Provavelmente, a chegada precoce e excessiva de alimentos à porção distal do intestino delgado seja responsável pela maior secreção de PYY, cujo aumento pode contribuir para a perda de peso.

■ *Colecistocinina*

É um peptídio que atua no controle da saciedade, contração da vesícula biliar e do pâncreas, secreção gástrica (ácida) e na homeostase glicêmica. É produzido pelas células I do intestino, principalmente no duodeno e jejuno, sendo secretado em resposta à passagem do alimento no lúmen intestinal, principalmente lipídios e proteínas. Apresenta um pico de secreção de 15 min após a alimentação. Parece ter um efeito aditivo ao GLP-1.

Em estudos experimentais, a CCK demonstrou estimular a secreção de insulina mediada pela glicose. Sua infusão em indivíduos diabéticos aumenta a concentração plasmática de insulina e reduz a glicemia pós-prandial.

Há estudos que já demonstraram aumento pós-prandial da CCK 2 semanas após a cirurgia da DGYR. Outros estudos comparando técnicas cirúrgicas demonstram que as concentrações pós-prandiais de CCK 1 ano após a cirurgia aumentam menos no grupo que realizou a cirurgia da DGYR do que nos submetidos a cirurgias *desleeve* e DBP, possivelmente pela exclusão importante do duodeno, observada na primeira técnica cirúrgica.

► *Efeito do intestino proximal*

A “hipótese do intestino proximal”, proposta por Rubino *et al.*, sugere que, em indivíduos suscetíveis, o desvio do intestino proximal, duodeno e jejuno, do trânsito de nutrientes, promoveria a inibição da liberação de um sinal diabetogênico que causaria resistência à insulina e DM2, ou seja, um fator ainda não identificado no intestino proximal com capacidade de prejudicar o efeito e a ação das incretinas. Quando os alimentos param de fluir pelo duodeno e jejuno proximal após a cirurgia de DGYR esse fator “anti-incretínico” é inibido, contribuindo para o controle glicêmico. A “hipótese do intestino proximal” é um mecanismo ainda a ser demonstrado na melhora da homeostase glicêmica após cirurgia de DGYR.

Geloneze *et al.*, a fim de compararem o tratamento convencional com a cirurgia de *derivação duodenajejunal* (DDJ) proposta por Rubino, avaliaram pacientes diabéticos usuários de insulina, não obesos (IMC 25 a 29,9), com função residual de células beta (peptídio C > 1) e sem a ocorrência de autoimunidade, durante 3, 6 e 12 meses. Observou-se que não houve remissão da doença em nenhum dos 2 grupos avaliados, porém, no grupo operado, o controle glicêmico foi mais efetivo que no grupo convencional, havendo redução das dosagens de insulina e, em alguns casos, a retirada da mesma. O grupo operado apresentou melhora da SI no terceiro mês pós-operatório e na função das células beta. Não se observou redução de peso e nem da distribuição e composição corporal em nenhum dos grupos. Houve redução importante da leptina, nenhuma alteração das concentrações de GLP-1 e aumento dos níveis da DPP-4. A redução da leptina exócrina provocada pela exclusão do duodeno poderia ter causado a diminuição de seus níveis plasmáticos e essa redução teria levado à melhora da sensibilidade à insulina. Apesar de a cirurgia de DDJ ter efeitos favoráveis em pacientes não obesos com DM2 usuários de insulina, sua indicação deve ser individualizada com cautela, pois não promove remissão da doença e ainda não sabemos seus efeitos na evolução a longo prazo do DM2.

► Ácidos biliares

Mudanças anatômicas causadas pela cirurgia bariátrica podem alterar a recirculação entero-hepática dos sais biliares. Eles estimulam o receptor X farnesoide no fígado, afetando o metabolismo hepático e os receptores acoplados à proteína G (TGR5) das células L enteroendócrinas, promovendo liberação das incretinas.

Os ácidos biliares estimulam as células L do íleo terminal, promovem a redução da produção hepática de glicose e aumentam o gasto energético por ativarem o tecido adiposo marrom e causarem mudanças na flora intestinal. Estudos recentes utilizando o sequestrante dos ácidos biliares colesevelam mostram sua efetividade na melhora do controle glicêmico em pacientes com DM2

Alguns trabalhos já verificaram aumento duas vezes maior da concentração sérica de ácidos biliares em pacientes que realizaram a cirurgia de DGYR que no grupo-controle. Esse aumento se correlacionou positivamente à adiponectina e ao pico de GLP-1, e negativamente a glicemia pós-prandial e triglicerídos. A rota alterada dos

nutrientes pelas alterações anatômicas causadas pela cirurgia pode afetar a recirculação entero-hepática dos ácidos biliares e contribuir para melhora do controle glicêmico. Portanto, a manipulação cirúrgica e a mudança da homeostase dos ácidos biliares pode ser um dos mecanismos de melhora do DM2 após a cirurgia.

► Gliconeogênese intestinal

Após a cirurgia bariátrica, os indivíduos são submetidos a um estado de baixo consumo alimentar. Nesse período de baixa ingestão calórica pode haver ativação de enzimas responsáveis pela neoglicogênese intestinal, expressas no intestino delgado. Tal mecanismo utiliza sensores da veia porta que promovem diminuição da produção hepática de glicose e aumento da sensibilidade hepática à insulina. Esse mecanismo parece atuar de modo independente da ação das incretinas (GLP-1).

► Mudanças na flora intestinal

Evidências científicas indicam que a flora intestinal pode participar na fisiopatologia da inflamação, resistência à insulina, obesidade e DM2.

Camundongos *germ-free* (que crescem na ausência de microrganismos) apresentam gordura corporal 40% menor que camundongos com flora intestinal normal, mesmo quando esses últimos eram submetidos a uma ingestão calórica 30% inferior que os *germ-free*. Quando os *germ-free* receberam flora intestinal de camundongos normais, observou-se aumento de 60% da gordura corporal e aparecimento de RI, mesmo com controle da ingestão calórica.

O lipopolissacarídio (LPS) bacteriano, componente da parede celular das bactérias gram-negativas, parece ser o fator que correlaciona a flora intestinal à inflamação crônica observada na obesidade e no DM2. Em um estudo realizado por Cani *et al.*, verificou-se aumento significante dos níveis de LPS circulantes em camundongos submetidos a 2 a 4 semanas de dieta hiperlipídica. Em outros camundongos, infundir LPS durante 4 semanas causava o mesmo perfil metabólico observado naqueles submetidos à dieta hiperlipídica, como: obesidade, RI, DM2 e esteatose hepática.

Estudos em animais e humanos revelam que a composição da flora intestinal pode se modificar após a cirurgia bariátrica. As cirurgias mistas e disabsortivas

proporcionam melhora intensa no perfil metabólico e inflamatório, além de levar a mudanças anatômicas e funcionais que podem afetar a flora. As modificações da anatomia do trato alimentar causadas pela cirurgia, a maior concentração de ácidos biliares e a diminuição das concentrações de ácido clorídrico resultam no aumento do pH e contribuem para mudanças na composição bacteriana. A diminuição da acidez intestinal após a cirurgia pode favorecer o aumento de um grupo de bactérias que favoreçam a diminuição da inflamação e melhora da resistência à insulina.

Os pacientes obesos apresentam redução das espécies de *Bacteroides* se comparados com indivíduos magros ou que perderam peso, acompanhado do aumento de espécies de Firmicutes. Zhang *et al.* avaliaram pacientes após 8 a 15 meses de DGYR com IMC médio de 27,7 kg/m², e os compararam a indivíduos obesos e magros, demonstrando que DGYR altera a flora intestinal. Firmicutes era o grupo dominante nos magros e obesos, mas estava significativamente diminuído após a cirurgia. Bacteroidetes foram encontrados praticamente na mesma proporção em magros e obesos. Após a cirurgia houve aumento proporcional de Gammaproteobacteria, enquanto Verrucomicrobia estava abundante nos indivíduos magros e após DGYR, mas não nos obesos.

Furet *et al.* avaliaram a flora intestinal pelas fezes de 13 pacientes-controle eutróficos e 30 pacientes obesos, sendo 7 portadores de DM2, que se submeteram à cirurgia de DGYR. Observou-se menor ocorrência do grupo *Bacteroides/Prevotella* em obesos quando comparados aos controles. Houve um aumento de *Escherichia coli* após a cirurgia e esse aumento se correlacionou inversamente à massa gorda e aos níveis de leptina. Notou-se redução das bactérias produtoras de ácidos lácticos após o ato cirúrgico e que pacientes com DM2 apresentavam menor quantidade de bactérias da espécie *Faecalibacterium prausnitzii*, estando inversamente correlacionados a marcadores de inflamação.

A composição da flora intestinal pode contribuir para o aumento da epidemia de obesidade e DM2 na evolução humana. A cirurgia bariátrica, por meio de mudanças da flora nativa, pode contribuir na melhora do controle metabólico observado após a cirurgia.

► Sistema imune inato

A imunidade inata constitui a primeira linha de defesa do organismo, sendo caracterizada por apresentar ação rápida, ser desprovida de memória e ter baixa especificidade.

Estudos já demonstram uma diferença entre o sistema imune do obeso e não obeso. Os obesos tendem a apresentar maior contagem de leucócitos, neutrófilos, monócitos e menor proliferação linfoide induzida por mitógenos. Fatores ambientais estressores, como a má nutrição, podem levar ao desenvolvimento da obesidade e do diabetes por ativarem citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6). A perda de peso por dieta ou cirurgia bariátrica diminui o impacto desses estressores, reduzindo o risco de doenças cardiovasculares.

Em um estudo recente de Manco *et al.* foram avaliados a produção de adipocitocinas inflamatórias e o sistema imune inato em 10 indivíduos obesos com tolerância normal à glicose antes e após 36 meses depois da cirurgia de DBP. A cirurgia pode reverter parcialmente a inflamação, melhorando a sensibilidade à insulina e promovendo melhora da imunidade inata.

Moulin de Moraes avaliou 28 pacientes obesos grau 3 antes e após 6 meses da cirurgia de DGYR. Observou-se aumento da proliferação de linfócitos e aumento da atividade citotóxica das células *natural killer* (NK).

► Novos hormônios, citocinas e miocinas moduladores do metabolismo

■ Xenina

A xenina é um hormônio produzido na mucosa gástrica, secretado após as refeições. Atua reduzindo a ingestão alimentar por agir no hipotálamo. Nossa grupo estudou os níveis de xenina no plasma e no líquido cerebrospinal de pacientes obesos e magros, verificando elevação dos níveis de xenina no sangue de obesos e redução após realizarem cirurgia bariátrica. Nos obesos, as concentrações de xenina são 10 vezes menores no liquor que no sangue, mas ambos comparativamente menores que em pacientes-controle magros. Tanto no sangue quanto no liquor a xenina está correlacionada a adiposidade, leptina e insulina.

■ Fator de crescimento 19 dos fibroblastos

O fator de crescimento 19 dos fibroblastos (FGF-19) é secretado pelos enterócitos do íleo em resposta à absorção de sais biliares e tem ganhado destaque nos últimos estudos. Sua infusão contínua em roedores promove perda de peso significante e melhora da tolerância à glicose, além de estimular a síntese de proteínas hepáticas e aumentar a síntese de glicogênio, independente da ação da insulina. Em humanos obesos com síndrome metabólica (SM), os níveis de FGF-19 estão baixos e apresentam correlação negativa a fatores de risco cardiovasculares como triglicerídios, proteína C reativa e hemoglobina glicada (HbA1c). Portanto, sua restauração poderia estar correlacionada a melhora do controle glicêmico após a cirurgia bariátrica.

■ *Irisina*

A irisina é uma miocina produzida pelo tecido muscular ocasionada pelo exercício prolongado, capaz de melhorar a sensibilidade à insulina e promover o aumento da quantidade de tecido adiposo marrom, aumentando o gasto energético e a termogênese. Estudos demonstram que a injeção de irisina em camundongos obesos e com intolerância à glicose promove melhora da tolerância à glicose e perda de peso. Há poucos estudos que avaliaram a concentração de irisina na obesidade, com resultados contraditórios, alguns descrevendo aumento de suas concentrações; outros encontraram diminuição de seus níveis.

■ *Betatrofina*

A betatrofina é um hormônio expresso no fígado e no tecido adiposo, capaz de controlar a multiplicação das células beta pancreáticas. Pesquisadores da Universidade de Harvard descobriram que a injeção desse hormônio em modelos animais de resistência à insulina promovia acentuada proliferação e expansão da massa de células beta pancreáticas. Ainda não há estudos correlacionando as concentrações de betatrofina à melhora metabólica verificada após cirurgia bariátrica em pacientes diabéticos obesos.

■ *Miostatina e folistatina*

A miostatina é um fator de crescimento expresso no tecido musculoesquelético e no tecido adiposo que regula negativamente a massa muscular.

A superexpressão de um derivado transgênico da miostatina, em ratos,

proporcionou redução da massa muscular e aumento da massa gorda. Outro estudo em ratos *knockout* para miostatina verificou acentuado aumento da massa muscular, redução da massa gorda e aumento da resistência à obesidade.

Alguns estudos clínicos sugerem que a miostatina possa estar envolvida na redução da massa muscular em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e nas neoplasias.

O músculo é um tecido consumidor de glicose, portanto, a utilização de um fármaco que bloqueie o receptor da miostatina, ou mesmo mutação genética que cause depleção da miostatina, pode contribuir para perda de peso, melhora da hiperglicemia e da resistência à insulina.

A folistatina é o mais potente antagonista da miostatina, sendo essencial para formação e crescimento da fibra muscular. Sua expressão suprime os níveis de miostatina, causando aumento da massa e da força do músculo esquelético em murinos. Seu papel está bem estabelecido no músculo, mas já se detectou sua expressão no tecido adiposo marrom e no tecido adiposo branco subcutâneo. O tecido adiposo marrom é responsável pelo aumento do gasto energético, pela produção de calor, por promover a depuração dos triglicerídios e melhorar a oferta de glicose nos tecidos. Estudos recentes demonstram que a diferenciação dos adipócitos marrons é inibida pela miostatina. Sabe-se que a folistatina, ao contrário, pode induzir a “acastanhamento” ou *browning* do tecido adiposo e regular o gasto energético.

Ainda não há estudos na literatura sobre cirurgia bariátrica, parâmetros antropométricos, metabólicos e dosagens de miostatina e folistatina.

■ *Secreted frizzled-related protein 4*

A *secreted frizzled-related protein 4* (SFRP4) é uma proteína (produzida pelo gene SFRP4) que reduz a secreção de insulina e é um potente biomarcador de disfunção das ilhotas pancreáticas no DM2.

Especialistas identificaram um grupo de genes associados ao diabetes, que reduzem a secreção de insulina e elevam a HbA1c após análise por *microarray*. As ilhotas pancreáticas de 48 indivíduos, incluindo 10 com diabetes, demonstraram que o gene SFRP4 era altamente expresso nas ilhotas dos diabéticos. O estudo revelou que a expressão e liberação da SFRP4 nas ilhotas é estimulado pela interleucina 1 beta (IL

β). A elevação sistêmica dos níveis de SFRP4 pode causar a redução da tolerância à glicose, por disfunção dos canais de cálcio nas ilhotas pancreáticas, e dificultar a exocitose da insulina.

Foram verificados níveis elevados de SFRP4 no soro de pacientes com diabetes muitos anos antes de desenvolverem a doença, podendo ser um importante biomarcador do diabetes tipo 2 ou um alvo terapêutico no tratamento da disfunção das ilhotas pancreáticas.

■ *Interleucina 17*

A interleucina 17 (IL-17) é uma citocina pró-inflamatória produzida pelas células T *helper* (TH), estando envolvida na patogênese da doença aterosclerótica, na diferenciação dos adipócitos e no metabolismo da glicose por indução da inflamação de baixo grau.

A IL-17 medeia o gatilho da resposta imune pela produção de outras citocinas inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que estão intimamente envolvidos na patogênese da resistência à insulina.

Alguns estudos já demonstraram aumento dos níveis plasmáticos de IL-17 em humanos obesos com diabetes. Ohashi *et al.* demonstraram aumento sérico da IL-17 em ratos com diabetes, se comparados com animais saudáveis. A introdução de um anticorpo anti-IL-17 promoveu melhora da tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina em nível muscular. Houve aumento das concentrações séricas de adiponectina e diminuição das concentrações de TNF- α . O tratamento do tecido adiposo branco (TAB) com o anticorpo causou aumento da expressão de marcadores de diferenciação de adipócitos e aumento da adiponectina.

Sumarac-Dumanovic *et al.* verificaram aumento da IL-17 em pacientes diabéticos com controle glicêmico ruim ($HbA1c > 7\%$) se comparado a indivíduos mais controlados ($HbA1c < 7\%$). O tratamento mais intensivo no grupo mal controlado causou diminuição significante das concentrações de IL-17.

A IL-17 tem papel importante na patogênese da resistência à insulina e no diabetes tipo 2 (DM2). Ainda não sabemos como ela se comporta em diabéticos submetidos à cirurgia bariátrica.

■ *Interleucina 13*

A interleucina 13 (IL-13) é uma citocina produzida pelo linfócito Th tipo 2 e parece estar envolvida na regulação da produção hepática de glicose.

Stanya *et al.* utilizaram ratos *knockout* do gene da IL-13 para verificar o papel dessa citocina na homeostase glicêmica. Os animais estudados apresentaram hiperglicemia, evoluindo para resistência insulínica hepática e sistêmica. Esse estudo demonstrou que a IL-13 inibe a transcrição de genes da gliconeogênese, agindo diretamente no hepatócito via Stat 3, suprimindo a produção hepática de glicose no fígado. Stat 3 é um fator de transcrição e mediador do efeito supressivo da IL-13.

Nos hepatócitos em que não há Stat3 ou receptor para IL-13, o efeito da inibição da produção hepática de glicose é perdido.

Portanto, a via IL-13/Stat 3 é um alvo terapêutico para o controle glicêmico e melhora da resistência à insulina no DM2.

■ *Fatty acid binding protein 4*

A *fatty acid binding protein* (FABP4) é uma proteína citoplasmática expressa nos macrófagos e no tecido adiposo. Parece estar associada a obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica (SM).

Estudos pré-clínicos em animais demonstraram que ratos com deficiência do ativador da proteína 2 (AP2), homólogo à FABP4 em humanos, está protegido de desenvolver hiperinsulinemia, hiperglicemia e resistência à insulina em modelos de obesidade alimentar e genético.

Terra *et al.* avaliaram os níveis circulantes de FABP4 em 84 mulheres, sendo: 38 magras ($IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$) e 43 com obesidade grau 3 ($IMC \leq 40 \text{ kg/m}^2$). Trinta das pacientes obesas foram acompanhadas por 6 e 12 meses após serem submetidas à cirurgia bariátrica por via laparoscópica (DGYR). Houve maior elevação dos níveis plasmáticos de FABP4 nas pacientes obesas do que nas magras, sendo que 12 meses após a cirurgia houve redução dos níveis plasmáticos de até 30% nas obesas operadas. Nesse estudo os níveis plasmáticos de FABP4 se correlacionaram negativamente aos níveis de adiponectina e positivamente a leptina, TNF- α , proteína C reativa (PCR) e IL-6, sendo mais fortemente correlacionada ao HOMA-IR. O estudo também observou qu-

os níveis mais elevados de FABP4 se correlacionaram a maior número de componentes da síndrome metabólica (SM).

Cabré *et al.* verificaram que as concentrações plasmáticas de FABP4 estão mais elevadas em diabéticos com SM se comparados a indivíduos sem diabetes com SM, e pacientes saudáveis sem diabetes e SM. Eles verificaram que os níveis de FABP4 se correlacionavam aos níveis de triglicerídios, marcadores de inflamação e pressão arterial sistólica.

■ *Osteocalcina*

A osteocalcina (OC) é uma proteína não colagenosa, com 49 aminoácidos, produzida pelos osteoblastos. Após sua produção, ela é parcialmente incorporada pela matriz óssea e cerca de 20% acabam passando para circulação, onde pode ser dosada. Ela tem o papel na mineralização e homeostase de íons cálcio no organismo.

O papel do esqueleto na homeostase energética e glicêmica tem ganhado maior atenção em estudos recentes. A OC tem sido reconhecida como um fator importante na secreção e sensibilidade à insulina. A forma não carboxilada da OC tem sido apontada como indutora de expressão da adiponectina, insulina e marcadores de proliferação celular das ilhotas pancreáticas.

Estudos em animais sugerem que a sinalização de insulina no osteoblasto aumenta a secreção de OC que promove a homeostase glicêmica via OC não carboxilada podendo evitar o desenvolvimento da resistência à insulina, intolerância à glicose e ganho anormal de peso.

Kanazawa *et al.* verificaram que a OC não carboxilada se correlacionava ao acúmulo de gordura visceral e níveis plasmáticos de glicose em homens com DM2. Esse estudo sugere que a OC e a OC não carboxilada se associem ao metabolismo lipídico e glicídico do DM2.

Floresta demonstrou que o tecido adiposo *in vitro* é capaz de liberar OC e OC não carboxilada na circulação. Nesse estudo a relação entre a OC/OC não carboxilada está baixa em populações com excesso de massa gorda (obesos grau 3), podendo ser um preditor negativo para o acúmulo de massa gordurosa.

Iglesias avaliou os níveis de OC em 64 pacientes obesas submetidas ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e classificadas de acordo com seu grau de tolerância.

Nas 24 pacientes com DM2, os níveis de OC foram significativamente mais baixos quando comparadas às normotolerantes. A análise de regressão multivariada mostrou que a concentração sérica de OC foi um fator independente correlacionado à glicemia de 2 h do TOTG. O estudo sugere que a OC é um marcador do metabolismo ósseo relacionado com vários graus de tolerância à glicose. Nesse estudo não se encontrou correlação entre a OC e os índices de sensibilidade à insulina.

Alguns pesquisadores acreditam que a hiperglicemia possa causar baixo *turnover* ósseo, provocando disfunção nos osteoblastos, suprimento dos níveis séricos de OC. Ratos programados geneticamente para terem excesso de OC não carboxilada desenvolvem hipoglicemia grave e estão protegidos contra obesidade e DM2. São necessários estudos para elucidar a associação entre DM2, obesidade e tecido ósseo.

A influência das concentrações séricas desses novos hormônios, citocinas e miocinas, e sua relação com a melhora do controle glicêmico após a cirurgia bariátrica são fronteiras do conhecimento que poderão auxiliar na compreensão da fisiopatologia do DM2.

► Modulação da função neuronal do hipotálamo

A disfunção hipotalâmica e a inflamação são características encontradas em modelos de obesidade experimental. Em modelos animais, a atividade disfuncional dos neurônios especializados no hipotálamo é considerada crucial para o desenvolvimento da obesidade. Em um artigo publicado por nosso grupo, fez-se a comparação entre controles magros e indivíduos obesos, verificando-se que os obesos apresentavam áreas de atividade disfuncional em algumas regiões cerebrais. Após a perda pronunciada de peso pela cirurgia bariátrica, houve reversão parcial da disfunção hipotalâmica e aumento da atividade anti-inflamatória no líquido cerebrospinal caracterizada pelo aumento das concentrações de interleucinas (IL) 10 e 6. Essa melhora parcial da atividade hipotalâmica pode explicar por que uma parcela dos indivíduos volta a adquirir peso após cirurgia bariátrica.

Magro *et al.*, em um estudo longitudinal realizado na Unicamp, avaliaram 782 pacientes operados, verificando o retorno do ganho de peso entre 18 e 60 meses após a cirurgia de DGYR. O estudo observou que em aproximadamente 50% dos pacientes operados havia algum grau de ganho de peso (46% em 24 meses e 63,6% em 48

meses). Nesses pacientes que apresentaram ganho de peso, houve aumento médio de 8,8 kg dentro de 60 meses, ou aumento de 8% quando comparado ao menor peso atingido 18 meses após a cirurgia.

A maior porcentagem de ganho de peso verificada aconteceu aos 48 meses de pós-operatório.

► Aminotoxicidade

Após a cirurgia de DGYR, outros fatores além das incretinas podem contribuir para melhora precoce do controle metabólico, após a cirurgia, em pacientes com DM2. Estudos mais recentes demonstram uma forte correlação entre as concentrações plasmáticas de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) e metabólitos relacionados com resistência à insulina em humanos. Estudos em animais sugerem que a elevação dos BCAAs possa contribuir para perda da sensibilidade à insulina. Esses achados aumentam a possibilidade de que a rápida remissão do diabetes nos pacientes submetidos a DGYR possa estar relacionada com uma mudança mais pronunciada nos BCAAs e outros metabólitos do que nas outras intervenções utilizadas para perda de peso.

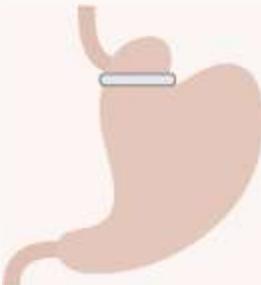
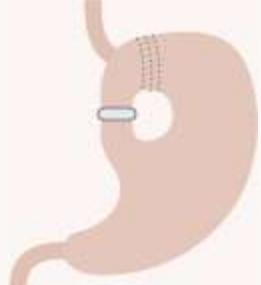
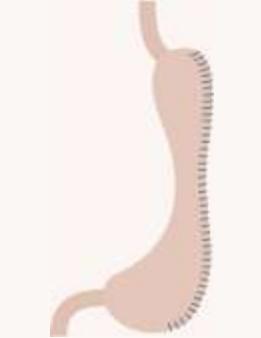
Laferrère *et al.* estudaram a resposta metabólica da mesma perda de peso, induzida por intervenções dietéticas e cirurgia bariátrica (DGYR), em pacientes obesos com DM2. Aminoácidos e acilcarnitininas circulantes foram dosados em jejum pelo espectrômetro de massa antes e após a perda de 10 kg por cirurgia ou dieta. O estudo verificou que o total de BCAAs diminuiu, significativamente, após a cirurgia, mas não após a intervenção dietética. Metabólitos derivados da oxidação dos BCAAs também só declinaram no grupo operado. Os dados desse estudo sugerem que o decréscimo da circulação de aminoácidos após cirurgia de DGYR ocorre por mecanismos independentes da perda de peso e podem contribuir para a melhora consistente da homeostase glicêmica observada com a intervenção cirúrgica.

A Tabela 75.2 resume os mecanismos de ação das várias operações na melhora ou resolução de diabetes tipo 2.

Considerações finais

A cirurgia bariátrica é eficaz na melhora da homeostase glicêmica e na promoção da perda de peso sustentada a longo prazo em pacientes obesos com DM2.

Tabela 75.2 Mecanismo de ação das várias modalidades de cirurgia bariátrica na melhora e/ou remissão do DM2.

Procedimento	Anatomia	Má absorção	Efeito hormonal	Resolução do DM2	Perda de peso
Banda gástrica ajustável		–	Ghrelina ↑ PYY não muda GLP-1 não muda	Perda de peso	+
Gastoplastia vertical com bandagem		–	Ghrelina ↑ PYY não muda GLP-1 não muda	Perda de peso	+
Gastrectomia vertical – sleeve		–	Ghrelina ↓ PYY ↑ GLP-1 ↑	Perda de peso	++
Derivação gástrica em Y-de-Roux		–	Ghrelina ↑ ou não muda PYY ↑↑ GLP-1 ↑↑	Rápida	++

Derivação biliopancreática		+	Ghrelina ↑ ou não muda PYY ↑↑ GLP-1 ↑↑	Rápida	++
Duodenal switch		+	Ghrelina ↓ PYY ↑↑ GLP-1↑↑	Rápida	++

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; PYY: peptídio YY; GLP-1: peptídio 1 semelhante ao glucagon.

Possivelmente, mudanças fisioanatômicas do trato gastrintestinal, causadas pela cirurgia, sejam responsáveis pela aquisição do controle glicêmico, metabólico e redução de risco cardiovascular. Ainda não temos o domínio de todos os mecanismos responsáveis por essa melhora até o momento.

Esses mecanismos merecem ser estudados mais detalhadamente para que, no futuro, sua compreensão ajude na melhor indicação cirúrgica e na identificação de novos alvos terapêuticos para o tratamento do DM2 (Tabela 75.3).

Tabela 75.3 Mecanismos responsáveis pela reversão, controle ou melhora do diabetes tipo 2 caracterizando a cirurgia bariátrica como um procedimento hormonal e metabólico.

Mecanismo para melhora ou reversão do DM2 e da síndrome metabólica após as cirurgias mistas e disabsortivas

1. Ghrelina
2. Restrição calórica e perda de peso
3. Redução da gordura ectópica e modulação da adiposopatia
4. Melhora da sensibilidade à insulina
5. Melhora da função das células beta

6. Efeito do intestino distal: GLP-1, GIP, PYY e CCK
7. Efeito do intestino proximal: “anti-incretina”
8. Ácidos biliares
9. Neoglicogênese intestinal
10. Mudanças na flora intestinal
11. Sistema imune inato
12. Novos hormônios, citocinas e miocinas moduladores do metabolismo glicídico: xenina, FGF-19, irisina, betatrofina, miostatina, folistatina, SFRP4, IL-17, IL-13, FABP4, osteocalcina
13. Modulação da função neuronal do hipotálamo
14. Aminotoxicidade: BCAAs

GLP-1: peptídio 1 semelhante ao glucagon; GIP: peptídio inibidor gástrico; PYY: peptídio YY; CCI colecistocinina; FGF-19: fator de crescimento 19 dos fibroblastos; SFRP4: secreted fizzled-related protein 4; IL-17: interleucina 17; IL-13: interleucina 13; FABP4: fatty acid binding protein.

Bibliografia recomendada

- Appachi S, Kashyap S R. “Adiposopathy” and cardiovascular disease: the benefits of bariatric surgery. *Curr Opin Cardiol.* 2013 Sep.; 28(5):540-46.
- Bose M, Oliván B, Teixeira J, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Do incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: what are the evidence? *Obes Surg.* 2009 Feb.; 19(2):217-29.
- Braga M, Reddy ST, Vergnes *et al.* Follistatin promotes adipocyte differentiation, browning, and energy metabolism. *J Lipid Res.* 2014 Mar.; 55(3):375-84.
- Briatore L, Salani B, Andraghetti G, Danovaro C, Sferrazzo E, Scopinaro *et al.* Restoration of acute insulin response in T2DM subjects 1 month after biliopancreatic diversion. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(1):77-81.
- Briatore L, Salani B, Andraghetti G, Maggi D, Adami GF, Scopinaro *et al.* Betacell function improvement after biliopancreatic diversion in subjects with type 2 diabetes and morbid obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(5):932-36.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292(14):1724-37.
- Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares JM *et al.* Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2007 Nov.; 195(1):e150-58.
- Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development

of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *pathol Biol (Paris)*. 2008 Jul;56(5):305-9.

Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 June; 89(6):2608-15.

Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN *et al*. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia*. 2012 July; 55(7):1890-901.

Dixon JB, O'Brien PE, Playfair *Jet al*. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Jan. 23 299(3):316-23.

Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011; 55(6):367-82.

Ferrannini E, Mari A. Beta cell function and its relation to insulin action in human: a critical appraisal. *Diabetology*. 2004; 47(5):943-56.

Fu L, John LM, Adams SH *et al*. Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes. *Endocrinology*. 2004 June; 145(6):2594-603.

Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Mariat D, Corthier C, Doré J, Henegar C, Rizkalla S, Clément K. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049-57.

Geloneze B. Diabetologia intervencional: uma nova abordagem para o tratamento cirúrgico do diabetes tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011; 55(6):357-58.

Geloneze B, Geloneze SR, Chaim E *et al*. Cirurgia metabólica para diabetes não obesos tipo 2: incretinas, adipocitocinas e alterações da secreção de insulina/resistência em um estudo clínico de intervenção de 1 ano controlada. *Ann Surg*. 2012 Jul; 256(1),72-8.

Geloneze B, Pareja JC. Does bariatric surgery cure the metabolic syndrome? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Apr.; 50(2):400-7.

Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF *et al*. Ghrelin and gut-brain hormone. Effect of gastric bypass. *Obes Surg*. 2003; 13:17-22.

Gu N, Tsuda M, Matsunaga T *et al*. Glucose regulation of dipeptidyl peptidase IV gene expression is mediated by hepatocyte nuclear factor-1alpha in epithelial intestinal cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008; 35:1433-39.

Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb.; 103(2):137-49.

- Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, Nanni *et al.* Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes*. 2006; 55(7):2025-31.
- Haidet AM, Rizo L, Handy *et al.* Long-term enhancement of skeletal muscle mass and strength by single gene administration of myostatin inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Mar. 18; 105(11):4318-22.
- Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first- and second-phase B-cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism*. 1989; 38(8):767-72.
- Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science*. 1996 Nov. 22; 274(5291):1377-79.
- Iglesias P, Arrieta F, Piñera M, Botella-Carretero JI, Balsa JA, Zamarrón I, Menach M, Díez JJ, Muñoz T, Vásquez C. Serum concentrations of osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptide and beta-CrossLaps in obese subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(2):184-8.
- Junqueira Vasques AC, Pareja JC, de Oliveira Mda *et al.* β -Cell function improvements in grade I/II obese subjects with type 2 diabetes 1 month after biliopancreatic diversion: results from modeling analyses of oral glucose tolerance tests and hyperglycemic clamp studies. *Diabetes Care*. 2013 Dec.; 36(12):4117-24.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):45-9.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yamamoto M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2011;22(1):187-94.
- Kashyap SR, Daud S, Kelly KR *et al.* Acute effects of gastric bypass *versus* gastric restrictive surgery on betacell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Mar.; 34(3):462-71.
- Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*. 2009 May; 136(5):1552-60.
- Kohli R, Setchell KD, Kirby M, Myronovych *Aet al.* A surgical model in male obese rats uncovers protective effects of bile acids post-bariatric surgery. *Endocrinology*. 2013 July; 154(7):2341-51.
- Korner J, Bessler M, Inabnet W, Taveras C, Holst JJ. Exaggerated glucagon-like

peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis.* 2007 Nov.-Dec.; 3(6):597-601.

Laferrère B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, Hart AB, Olivan E. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 July; 30(7):1709-16. Epub 2007 Apr 6.

Laferrère B, Reilly D, Arias S, Swerdlow *et al.* Differential metabolic impact of gastric bypass surgery *versus* dietary intervention in obese diabetic subjects despite identical weight loss. *Sci Transl Med.* 2011 Apr. 27; 3(80):80re2.

Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H *et al.* Effect of weight loss by gastric bypass surgery *versus* hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(7):2479-85.

le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenius A, Lönrot H, Fandriks L, Ghatei MA, Bloom SR, Olbers T. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2007;246(5):780-5.

Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, Geloneze SR, Kahn SE, Astiarraga BD, Chaim E, Geloneze B. Acute effect of Roux-en-y gastric bypass on whole-body insulin sensitivity: a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:3871-75.

Magro DO, Geloneze B, Delfini R, Pareja BC, Callejas F, Pareja JC. Long-term weight regain after gastric bypass: a 5 year prospective study. *Obes Surg.* 2008 June;18(6): 648-51.

Mahdi T, Hänelmann S, Salehi A *et al.* Secreted frizzled-related protein 4 reduces insulin secretion and is overexpressed in type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2012 Nov. 7; 16(5):625-33.

Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F *et al.* Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb.; 92(2):483-90.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and betacell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 July; 28(7):412-19.

McPherron AC, Lee SJ. Suppression of body fat accumulation in myostatin-deficient mice. *J Clin Invest.* 2002 Mar.; 109(5):595-601.

Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A *et al.* Bariatric surgery *versus* conventional

- medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Apr. 26; 366(17):1577-85.
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M *et al.* JM. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr.; 98(4):E769-78.
- Moulin de Moraes CM. Evaluation of aspects of immune response of patients with grade III obesity after bariatric surgery (thesis). São Paulo. Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo. 2008.
- Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, Ferrannini E. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med.* 2005 Jan.; 118(1):51-57.
- Nannipieri M, Baldi S, Mari A *et al.* Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Nov.; 98(11):4391-99.
- Nieman DC, Henson DA, Nehlsen-Cannarella SJ *et al.* Influence of obesity on immune function. *J Am Diet Assoc.* 1999 Mar.; 99(3):294-99.
- Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet.* 2011; 378(9786):169-81.
- Ohashi K, Kihara S, Ouchi N *et al.* Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2006 June; 47(6):1108-16.
- Patti ME, Houten SM, Bianco AC *et al.* Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Sep.; 17(9):1671-77.
- Pok EH, Lee WJ. Gastrointestinal metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct. 21; 20(39):14315-28.
- Pories WJ, MacDonald KG, Flickinger EG, Dohm G *et al.* Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg.* 1992; 215(6):633-43.
- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown B *et al.* Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995; 222(3):339-52.
- Reisz-Porszasz S, Bhasin S, Artaza J *et al.* Lower skeletal muscle mass in male transgenic mice with muscle-specific overexpression of myostatin. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Oct.; 285(4):E876-88.
- Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S *et al.* The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004; 240(2):236-42.
- Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg.* 2004;

239(1):1-11.

Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med*. 2010; 61:393-411.

Sala PC, Torrinhias RS, Giannella-Neto D, Waitzberg DL. Relationship between gi hormones and glucose homeostasis after bariatric surgery. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Aug. 16; 6(1):87.

Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-phas insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care*. 2009; 32(3):375-80.

Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G *et al*. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2003; 238(4): 467-84.

Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA *et al*. Bariatric surgery *versus* intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Apr. 26; 366(17):1567-76.

Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care*. 2005; 28(2):2406-11.

Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013 Mar.; 273(3):219-34.

Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B *et al*. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004; 351(26):2683-93.

Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P *et al*. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012; 307(1):56-65.

Stanya KJ, Jacobi D, Liu S, Bhargava P *et al*. Direct control of hepatic glucose production by interleukin-13 in mice. *J Clin Invest*. 2013 Jan. 2; 123(1):261-71.

Sumarac-Dumanovic M, Stevanovic D, Ljubic A *et al*. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Jan.; 33(1):151-56.

Terra X, Quintero Y, Auguet T *et al*. FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *Eur J Endocrinol*. 2011 Apr; 164(4):539-47.

Thaler JP, Cummings DE. Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission

- after gastrointestinal surgery. *Endocrinology*. 2009; 150(6):2518-25.
- Umeda LM, Pereira AZ, Carneiro G, Arasaki CH, Zanella MT. Postprandial adiponectin levels are associated with improvements in postprandial triglycerides after Roux-en-Y gastric bypass in type 2 diabetic patients. *Metab Syndr Relat Disord* 2013 Oct.; 11(5):343-48.
- Umeda LM, Silva EA, Carneiro G, Arasaki CH, Geloneze B, Zanella MT. Early improvement in glycemic control after bariatric surgery and its relationships with insulin, GLP-1, and glucagon secretion in type 2 diabetic patients. *Obes Surg*. 2011 July; 21(7):896-901.
- Uysal KT, Scheja L, Wiesbrock SM, Bonner-Weir S, Hotamisligil GS. Improve glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2. *Endocrinology*. 2000 Sep.; 141(9):3388-96.
- Van de Sande-Lee S, Cardoso AR, Garlipp CR, Chaim EA, Pareja JC, Geloneze I Velloso LA. Cerebrospinal fluid xenin levels during body mass reduction: no evidence for obesity associated defective transport across the blood-brain barrier. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Mar.; 37(3):416-19.
- Van de Sande-Lee S, Pereira FR, Cintra DE *et al*. Partial reversibility of hypothalamic dysfunction and changes in brain activity after body mass reduction in obese subjects. *Diabetes*. 2011 June; 60(6):1699-704.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S *et al*. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:1930-35.
- Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell*. 2013 May 9; 153(4):747-58. Doi 10.1016/j.cell.2013.04.008. Epub 2013 Apr. 25.
- Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, Parameswaran P Crowell MD, Wing R, Rittmann BE, Krajmalnik-Brown R. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Feb 17;106(7):2365-70.

Urgências em Cirurgia Bariátrica

Hilton Telles Libanori e Daniel Riccioppo Ferreira de Oliveira

Introdução

Atualmente, a cirurgia bariátrica é a única modalidade terapêutica que oferece aos pacientes obesos mórbidos perda de peso substancial e mantida ao longo do tempo. Consequentemente, oferece cura ou controle das doenças associadas à obesidade, sendo esse seu objetivo principal. Enquanto os tratamentos clínicos que existem até o momento apresentam recidiva da obesidade de 95%, o tratamento cirúrgico da obesidade mórbida alcança 95% de bons resultados.

O aprimoramento das técnicas operatórias, associado aos avanços nos cuidados pré e pós-operatórios, resultou na diminuição da mortalidade e morbidade. Entre 5 e 7 anos de pós-operatório a mortalidade diminui de 50 a 70%. No entanto, mesmo em centros de referência, cerca de 10% dos pacientes submetidos a operações bariátricas apresentam complicações e necessitam de mais de 7 dias de internação, além de reoperações precoces ou tardias, muitas delas em situação de urgência. Além de estarem ligadas ao ato operatório, as complicações são intimamente relacionadas com fatores de risco ligados às doenças de base e ao próprio excesso de peso, como índice de massa corporal (IMC) > 50 kg/m², idade > 45 anos, sexo masculino, risco aumentado para trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) e doenças associadas. A mortalidade das cirurgias bariátricas situa-se entre 0,3 e 1%.

Mais recentemente, com a cirurgia laparoscópica e suas indiscutíveis vantagens sobre o acesso laparotômico, as operações bariátricas se sedimentaram como padrão-ouro no tratamento da obesidade mórbida.

Com a difusão das diversas técnicas, houve melhora nas curvas de aprendizado dos cirurgiões, sendo fatores importantes que contribuíram para a diminuição da

morbimortalidade a sistematização dos procedimentos consagrados, a difusão da informação em congressos específicos, a introdução do ensino desses procedimentos na formação de novos cirurgiões do aparelho digestório, além da evolução tecnológica dos materiais utilizados e melhor entendimento da fisiologia desses pacientes, o que provoca cuidados peroperatórios diferenciados.

Urgências em cirurgias bariátricas

As urgências em cirurgia bariátrica são secundárias a complicações que podem ser divididas em inerentes à obesidade e aquelas relacionadas diretamente com o procedimento cirúrgico.

As complicações inerentes à obesidade decorrem das alterações metabólicas e funcionais que a seguem, e sua prevalência é proporcional ao grau de obesidade e à associação de condições tais como diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial (HA) diminuição de reserva funcional respiratória e cardiovascular, entre outras.

As complicações inerentes ao procedimento cirúrgico são relacionadas com o tipo de técnica utilizada e a via de acesso (convencional ou laparoscópica). O grau de obesidade e as doenças associadas também têm impacto significativo na sua ocorrência e gravidade.

Tipos de cirurgias bariátricas

Atualmente, as técnicas aceitas pelas principais sociedades de cirurgia bariátrica podem ser divididas em 4 grupos: bandagem gástrica ajustável, gastroplastia com derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR; com ou sem anel de contenção), derivação biliopancreática (cirurgia de Scopinaro ou *duodenal switch* – DBP) e gastrectomia vertical (GV). Cada técnica apresenta características distintas quanto à possibilidade de complicações e incidência destas.

► Bandagem gástrica ajustável

A incidência das urgências e complicações dessa técnica está relacionada com o procedimento de colocação da prótese e a sua ocorrência. A calibragem da banda por punção percutânea provoca a possibilidade de contaminação do reservatório do sistema

pneumático, e é outra fonte de complicações.

As complicações operatórias não são frequentes devido à simplicidade do método. De qualquer maneira, as principais complicações pós-operatórias imediatas da banda gástrica ajustável (BGA) estão resumidas na Tabela 76.1.

A obstrução do estoma pode ser diagnosticada pela total intolerância a líquidos no pós-operatório. Perante essa situação, deve-se investigar a causa da obstrução. Por meio de radiografia simples de abdome ou com contraste iodado oral, pode-se suspeitar de deslizamento. No deslizamento da parede gástrica anterior, a BGA desloca-se assumindo posição horizontal. No deslizamento posterior, a BGA aparece verticalmente, paralela à coluna. Quando bem posicionada, a BGA aparece diagonal à radiografia simples de abdome, apontando para o ombro esquerdo (Figuras 76.1 e 76.2).

Caso seja diagnosticado deslizamento, a conduta é a reabordagem imediata, que pode ser realizada por laparoscopia. A demora na resolução poderá acarretar sofrimento da parede gástrica deslizada ou herniada através da BGA e suas consequentes complicações.

No caso de obstrução por BGA muito apertada, pode-se tentar a corticoterapia por alguns dias para tentar que o edema diminua e haja permeação do estoma. Caso não se obtenha resultado deve-se indicar a relaparoscopia com ressecção da gordura perigástrica e/ou substituição da BGA por outra de maior diâmetro.

Instabilidade hemodinâmica com queda de hematócrito, sem exteriorização de sangramento, pode indicar hemorragia intracavitária que pode decorrer de lesões vasculares nas punções dos trocarteres, de lesão do fígado, muitas vezes esteatótico e extremamente friável (mais comumente lesão pelo afastador de fígado, laceração por tração ou lesão por entrada inadvertida de pinças laparoscópicas pelos portais), da dissecção retrogástrica ou mesmo do baço. Deve-se realizar tratamento cirúrgico, se possível por laparoscopia, para identificação do local de sangramento, hemostasia e retirada dos coágulos.

Tabela 76.1 Principais complicações pós-operatórias imediatas da BGA.

Complicação	Causas
	BGA muito apertada

Obstrução do estoma	<ul style="list-style-type: none"> – Parede gástrica espessa – Posicionamento muito distal da BGA – Gordura perigástrica abundante não ressecada <p>Deslizamento precoce da parede gástrica anterior</p> <ul style="list-style-type: none"> – Deiscência da sutura de estabilização da BGA causada por esforço de vômito, tosse ou falha técnica <p>Deslizamento precoce da parede gástrica posterior</p> <ul style="list-style-type: none"> – BGA penetrando a retrocavidade dos epíplons causada por falha técnica
Hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> – Iatrogênica (punções dos trocartes, lesões vasculares ou de órgãos sólidos intraperitoneais) – Secundária a uso de anticoagulantes profiláticos
Perfuração gástrica, esofágica e outras lesões e vísceras ocas	<ul style="list-style-type: none"> – Iatrogênica
Infecção da BGA e/ou do reservatório do sistema pneumático	<ul style="list-style-type: none"> – Secundária a erosão e migração – Contaminação pela punção transparietal do reservatório da BGA para calibragem desta
Obstrução intestinal	<ul style="list-style-type: none"> – Bridas e aderências – Hérnia incisional encarcerada

BGA: banda gástrica ajustável.



Figura 76.1 Radiografia simples de abdome mostrando banda gástrica ajustável horizontalizada – deslizamento anterior.

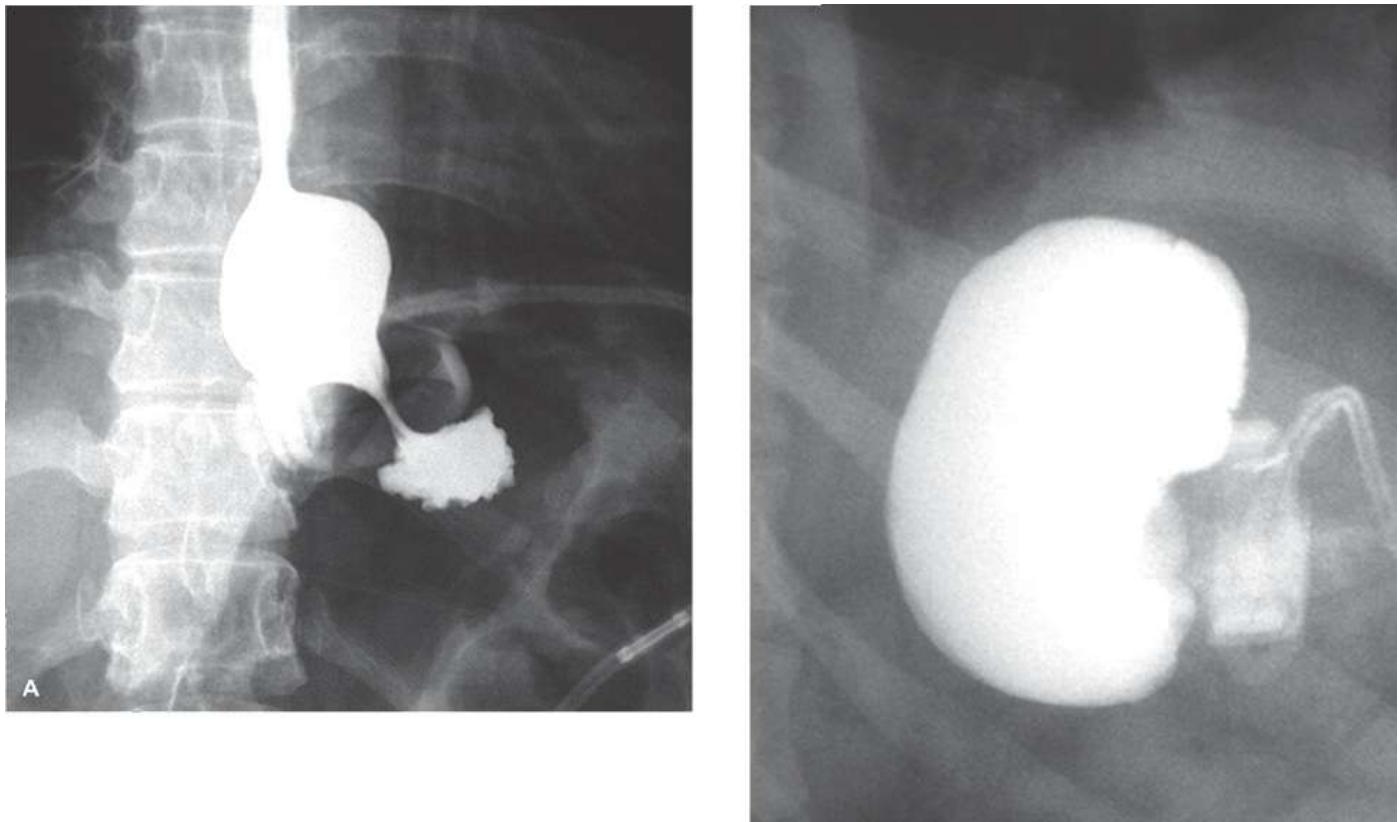


Figura 76.2 Deglutograma com banda gástrica ajustável bem posicionada (A) e deslizamento posterior (B).

Durante a dissecação do túnel retrogástrico pode-se perfurar inadvertidamente o estômago, a cárdia ou o esôfago.

Como em todas as laparoscopias, a entrada intempestiva ou sem visão direta de pinças na cavidade peritoneal pode provocar lesões de vísceras ocas, muitas vezes longe do campo operatório principal, o que pode dificultar o diagnóstico intraoperatório. É provável que lesões térmicas tardias ocorram pelo mesmo motivo, com movimentação inadvertida de pinças ligadas a eletrocautério ou do bisturi ultrassônico, que permanecem aquecidas algum tempo após sua utilização.

Percebida a lesão no intraoperatório, a melhor opção é suturar a lesão, drenar e não colocar a BGA. Caso a lesão não seja percebida, o paciente evoluirá com fistula grave e de alta mortalidade e, sempre que houver suspeita com sinais clínicos iniciais tais como taquicardia e taquipneia, pode-se realizar deglutograma com contraste iodado para confirmar o diagnóstico e indicar o tratamento cirúrgico. Se precoce, pode ser realizado por laparoscopia com retirada da BGA, sutura da lesão (frequentemente

ocorre orifício de entrada e de saída), drenagem e jejunostomia para alimentação. Se diagnosticada tarde, a laparoscopia é imposta, com lavagem da cavidade, reparo e drenagem da fistula. A jejunostomia deve ser realizada se houver condições, e pode-se recorrer à peritoniotomia em casos de síndrome compartimental abdominal, instabilidade hemodinâmica grave ou necessidade iminente de reoperações para limpezas de cavidade seriadas.

As principais complicações tardias da BGA, que podem requerer reoperação, são:

- Obstrução por deslizamento anterior ou posterior
- Migração
- Esofagite
- Dilatação esofágica.

O deslizamento tardio ocorre principalmente na parede anterior do estômago, cursa com obstrução do estoma e é indicação de reoperação. Pode-se reposicionar a BGA simplesmente retirá-la ou converter para outra operação.

A migração é a passagem de parte da BGA para o lúmen gástrico causada por erosão da parede do estômago. A fisiopatologia é relacionada com compressão e isquemia, e com a infecção a partir do reservatório na parede abdominal. A perfuração criada é bloqueada, e muitas vezes não produz sintomas. A contaminação da BGA após a migração também pode atingir retrogradamente o reservatório de ajuste, causando abscesso local na parede abdominal, que pode ser tratado localmente com drenagem e retirada do reservatório. Caso não haja suspeita de contaminação da BGA, pode-se mantê-la sem reservatório e, após resolução da infecção local, reinstalar novo reservatório. Se houver peritonite (minoría dos casos), trata-se de emergência cirúrgica. Sem sinais de infecção sistêmica ou instabilidade pode-se esperar uma progressão da erosão com maior passagem da BGA ao interior do estômago e optar-se por retirada endoscópica da BGA. Dessa maneira, evita-se operação por laparoscopia ou laparotomia tecnicamente difícil, em que se desbloqueia a perfuração gástrica para peritônio livre.

Esofagite e dilatação esofágica costumam melhorar com o esvaziamento da BGA sob pena de recuperação ponderal. Com o tempo esses pacientes requerem a retirada da BGA com ou sem conversão para outra operação.

► Gastroplastia com derivação gástrica em Y-de-Roux

Os principais fatores relacionados com a mortalidade na derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR) são: fistula, embolia pulmonar, peso pré-operatório e HA. Portanto, não se devem esperar situações de obesidade extrema para indicar a operação. Casos de superobesidade ou com muitos fatores de risco associados a princípio devem ser tratados clinicamente para perda ponderal pré-operatória e consequente diminuição dos riscos operatórios.

As principais complicações precoces da DGYR estão resumidas na Tabela 76.2.

As fistulas, juntamente com o TEP, estão entre as principais causas de mortalidade na DGYR. O paciente obeso mórbido pode não apresentar precocemente sintomas e sinais de fistula. No momento em que o paciente apresenta febre e leucocitose o quadro infeccioso já é grave e o retardo do tratamento frequentemente é fatal. Taquicardia é um sinal precoce de fistula. O paciente deve ter melhora progressiva na evolução pós-operatória; qualquer mudança nessa evolução é suspeita. Um deglutograma com contraste iodado pode confirmar o diagnóstico. Sugere-se a realização de tomografia computadorizada (TC) com contraste por via oral (VO) e intravenosa (IV). Muitas vezes o diagnóstico diferencial com TEP não é fácil e devemos ter em mente que muitos serviços não dispõem de tomógrafos que suportem pacientes obesos mórbidos. Na suspeita de fistula não bloqueada, o paciente deve ser reoperado imediatamente. O atraso na indicação cirúrgica piora rapidamente o prognóstico. Caso a primeira operação tenha sido realizada por laparoscopia, a reoperação pode ser tentada por essa via, o que pode minimizar a piora da resposta inflamatória sistêmica por menos trauma cirúrgico. Pode-se tentar o reparo da fistula, mas o principal é a limpeza da cavidade e a drenagem ampla. É importante manter uma via de alimentação por meio de gastrostomia no remanescente gástrico, ou mesmo sondagem nasoenteral. Se necessário, devem-se utilizar novas reoperações e peritonostomia que tem a vantagem de tratar a síndrome compartimental abdominal e facilitar as reintervenções programadas.

Tabela 76.2 Complicações precoces da DGYR e suas causas mais frequentes.

Complicação	Causas
Fistula	Precoce: por falha técnica

Gastoplastia, gastrojeunoanastomose, enteroanastomose, outras vísceras ocas	Tardia, bloqueada ou não bloqueada: causas diversas (vômitos, abuso alimentar precoce, uso crônico de corticoides, deficiência proteica)
Vômitos Podem levar a deficiência de tiamina, desnutrição proteica (<i>kwashiorkor</i>), desidratação e insuficiência renal aguda pré-renal	<ul style="list-style-type: none"> – Por edema da anastomose gastrojejunal – Devido à presença do anel de contênsão
Obstrução intestinal	<ul style="list-style-type: none"> – Hérnia interna – Angulação ou torção de alças ou anastomoses (falha técnica) – Brida/adherência precoce – Hérnia incisional encarcerada – Bezoares intestinais
Hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> – Digestiva: nas linhas de grampos em anastomoses ou no remanescente gástrico – Peritoneal: por punções de trocartes, nas linhas de grampos, em ligaduras ou cauterizações e por lesões de baço ou fígado – Sangramento relacionado com uso de anticoagulação profilática

DGYR: derivação gástrica em Y-de-Roux.

As fistulas precoces (até o terceiro dia de pós-operatório) geralmente não são bloqueadas e requerem reintervenção. Fístulas tardias (após o quinto dia) que se exteriorizem pelo dreno e não produzam sinais de sepse podem ser tratadas conservadoramente com jejum oral, alimentação enteral ou parenteral, manutenção do dreno e antibióticos. As fistulas bloqueadas, mas sem dreno de monitoramento, podem ser tratadas por drenagem percutânea guiada por tomografia ou ultrassonografia (US). Caso a drenagem não seja eficiente, a reoperação é mandatória. A nutrição parenteral será necessária quando não se garantir uma via enteral ou quando houver íleo paralítico. O aporte calórico-proteico adequado é importante, mesmo em obesos mórbidos, em caso de fistula e/ou infecção, situação certamente catabólica na qual o jejum ou a desnutrição influenciará negativamente a evolução. Não raramente pacientes obesos mórbidos são hipoproteinêmicos e/ou anêmicos já no pré-operatório. A antibioticoterapia deve ser de largo espectro.

Vômitos frequentes após a operação (2 ou 3 meses iniciais) ocorrem por edema da anastomose, estenose da anastomose ou do anel de contenção e falta de acompanhamento de orientação nutricional na fase inicial, ou seja, progressão lenta de alimentos líquidos para sólidos.

Vômitos podem levar rapidamente a deficiência de tiamina (vitamina B1) e consequente polineuropatia que acomete principalmente membros inferiores, mas em fases avançadas pode afetar a musculatura central e causar dificuldades respiratórias (beribéri). A reposição parenteral de tiamina reverte rapidamente o quadro. Esta deficiência já foi encontrada em pacientes previamente submetidos à cirurgia bariátrica, internados por obstrução intestinal. O uso abusivo de álcool por pacientes operados pode acentuar a deficiência de vitamina B1, muitas vezes já limítrofe por deficiências crônicas de absorção e/ou ingestão, e, em face de sintomas neurológicos, a síndrome de Wernicke-Korsakoff deve ser sempre diagnóstico diferencial.

No caso de obstrução é importante que o diagnóstico de hérnia interna seja realizado, já que pode evoluir com isquemia e necrose de segmentos intestinais. A cirurgia laparoscópica, por produzir menos aderências, estava mais sujeita a esse tipo de complicações. O aprimoramento da técnica com o fechamento de todos os espaços mesentéricos criados na operação diminuiu a incidência dessa complicações. O próprio emagrecimento maciço favorece a obstrução mesmo com espaços previamente fechados. Casos de dor abdominal recorrente sem diagnóstico definido devem sempre ser suspeitos. A TC é muito útil no diagnóstico da hérnia interna, e o contraste VO aumenta a sensibilidade do exame. O posicionamento das alças intestinais no exame e a distribuição do contraste podem trazer informações importantes sobre a origem da obstrução, hérnia junto à enteroanastomose ou posterior à alça alimentar (espaço de Petersen) ou mesmo a ocorrência de bridas e obstruções não relacionadas com esses espaços. Vômitos biliosos recorrentes, dor e distensão são sempre sugestivos de obstrução mecânica, provavelmente abaixo da anastomose enteral. Vômitos não biliosos ou alimentares são sugestivos de obstrução de alça alimentar acima da enteroanastomose.

A resolução é cirúrgica, com redução da hérnia e fechamento do espaço mesentérico que a originou. Pode ser realizada por laparoscopia. Os acotovelamentos e as torções de anastomoses são problemas técnicos que requerem reoperação, e são

complicações mais frequentes na experiência inicial dos cirurgiões (curva de aprendizado). Bridas requerem reoperação e liberação. Podem melhorar clinicamente e provocar casos recorrentes de dor e obstrução.

Hemorragias podem ser agravadas com a heparinização profilática que nesse caso deve ser descontinuada. Anti-inflamatórios não hormonais (AINH) associados à heparina, mesmo de baixo peso molecular, também podem potencializar o risco de sangramento. Na maioria dos casos o sangramento é autolimitado e melhora com a suspensão da medicação anticoagulante e o tratamento de suporte. Casos persistentes com repercussão hemodinâmica requerem revisão cirúrgica.

Quando se trata de hemorragia digestiva, esta pode originar-se da linha de grampeamento do reservatório gástrico, da gastrojejunostomose, do estômago derivado, da enteroanastomose ou de possível lesão péptica aguda no estômago derivado ou no duodeno. Na maioria dos casos também é autolimitada. A cintigrafia com hemácias marcadas pode auxiliar na identificação do local do sangramento. Se a hemorragia for na bolsa gástrica ou anastomose gastrojejunal, a tentativa inicial de hemostasia endoscópica é sempre uma opção. Caso venha de outro local, em casos persistentes ou maciços, deve-se reoperar e fazer sobressutura em todas as linhas de gramos. Por laparoscopia também é possível a introdução de um trocarte laparoscópico dentro do estômago derivado, para a realização de gastroscopia transparietal diagnóstica ou terapêutica. Nesses casos pode-se lançar mão de alcoolização de úlcera aguda gastroduodenal ou injeção de epinefrina em pontos de sangramento nas anastomoses. A realização de gastrostomia também possibilita endoscopias futuras ou exames radiológicos contrastados. Hemorragias peritoneais ou não exteriorizadas podem indicar reoperação para hemostasia e retirada de coágulos.

As complicações tardias da DGYR mais frequentes e que podem levar a urgências são citadas na Tabela 76.3.

A estenose da anastomose gastrojejunal pode ocorrer dias a semanas após a operação. Pode ser corrigida por meio de dilatação endoscópica. Mais de uma sessão pode ser necessária e devem-se evitar dilatações a diâmetros superiores a 15 mm. Caso haja a presença de anel de contenção, as dilatações são pouco eficientes pelo caráter inelástico do anel. Sua retirada cirúrgica acaba se impondo. Migrações do anel por erosão da parede gástrica podem ser resolvidas com sua retirada por endoscopia.

As obstruções por hérnias internas ou bridas ocorrem historicamente em 1% de todas as laparotomias. Na experiência inicial da DGYR por laparoscopia a ocorrência de hérnias internas foi maior. Isso se explica pelo fato de a laparoscopia produzir menos aderências peritoneais, com o agravante de os espaços mesentéricos criados aumentarem com o emagrecimento. A compreensão desse fenômeno aliada à melhoria técnica com fechamento de todas as brechas criadas na operação laparoscópica minimiza essa ocorrência.

Tabela 76.3 Complicações tardias da DGYR e suas causas.

Complicação	Causas
Obstrução/estenose do estoma	<ul style="list-style-type: none"> – Estenose da gastrojejunostomose – Deslizamento do anel de contenção (na operação de Fobi-Capella)
Obstrução intestinal	<ul style="list-style-type: none"> – Hérnia interna – Bridas e aderências – Hérnia incisional encarcerada
Desnutrição	<ul style="list-style-type: none"> – Distúrbios alimentares – Estenose do estoma – Deslizamento do anel de contenção
Migração do anel de contenção (operação de Fobi-Capella)	<ul style="list-style-type: none"> – Erosão por isquemia (anel apertado ou secundária a deslizamento)
Úlcera anastomótica	<ul style="list-style-type: none"> – Isquêmica – Péptica – Lesão medicamentosa (úlcera por pílula)
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> – Má absorção de ferro, secundária à derivação do duodeno e parte do jejuno – Por má absorção de ácido fólico – Secundária à má absorção de vitamina B12 (anemia perniciosa) – Vícios e deficiências alimentares. Dificuldade de ingestão de carne vermelha (anel de contenção) – Vegetarianismo – Alcoolismo – Metrorragia e hemorragias uterinas disfuncionais (mulheres em fase reprodutiva mesmo com fluxo menstrual normal podem apresentar anemia refratária)

Hiperparati-reoidismo secundário	<ul style="list-style-type: none"> – Por má absorção do cálcio, devido à derivação do duodeno e parte do jejun
Outras hipovitaminoses e deficiências de oligoelementos e minerais	<ul style="list-style-type: none"> – Por má absorção (principalmente de vitaminas lipossolúveis) – Por vícios e carências alimentares – Alcoolismo

DGYR: derivação gástrica em Y-de-Roux.

Derivação biliopancreática

As complicações precoces da cirurgia de Scopinaro (DBP-S) ou *doduodenal switch* (DS) são semelhantes às encontradas na DGYR, com exceção das relacionadas com a presença do anel de silicone, que é dispensado na DBP. As fistulas são pouco frequentes na DBP-S, e o TEP é a principal causa de mortalidade nessa operação. Já no DS as fistulas podem ocorrer tanto no grampeamento longitudinal do estômago como na anastomose duodenoleal, com incidência em torno de 2%. O coto duodenal também pode ser local de fistulas em ambas as técnicas.

Falência hepática aguda tem sido relatada no pós-operatório das DBPs. Necrose hepatocelular tem pico em 2 meses após a operação. São fatores de risco: esteato-hepatite não alcoólica pré-operatória, peso do paciente, DM e rápida perda de peso.

O que diferencia esse grupo de operações são as complicações tardias, resumidas na Tabela 76.4.

A úlcera anastomótica é frequente (3,5 a 19%) na operação de Scopinaro, e é rara no DS. Acomete principalmente tabagistas e pacientes em uso de AINH. Em geral responde bem a bloqueadores de bomba protônica (IBP) que podem ser necessários de forma perene.

A diarreia crônica responde somente a cuidados dietéticos, a não ser que ocorra alteração da flora intestinal. Ciclos periódicos de metronidazol podem ser necessários. Quando a reabsorção ileal de sais biliares é insuficiente, ocorre diarreia que responde à colestiramina. A solução definitiva é cirúrgica com aumento da alça comum à custa de íleo terminal. Frequentemente, pacientes com diarreia crônica apresentam deficiência de zinco associada à deficiência de vitamina A. Perdas intestinais também podem levar a deficiência de tiamina.

Diarreias bacterianas agudas podem ser graves em pacientes submetidos a DBP.

Em poucos dias podem desenvolver distúrbios hidreletrolíticos e necessitar de internação. A albumina pode cair rapidamente, levando a edema discrásico. Esse fenômeno não é nutricional, mas ocorre devido a transudação de albumina para o interstício devido a aumento da permeabilidade capilar como resposta à liberação de citocinas. Da mesma maneira que a hipoalbuminemia pode se instalar rapidamente, sua recuperação também é mais rápida do que seria esperado se ocorresse por desnutrição. Além de antibioticoterapia, pode-se requerer albumina intravenosa e nutrição parenteral. A glutamina pode ser administrada como adjuvante na recuperação da mucosa intestinal.

Pacientes com desnutrição proteica resistente à adequação da dieta podem ter o quadro atenuado com pancreatina. A solução definitiva é cirúrgica, com aumento da alça comum à custa de 1,5 m de jejuno.

Atenção especial deve ser dada à reposição de cálcio. Carbonato de cálcio é absorvido preferencialmente no duodeno e jejuno proximal, que estão derivados do trânsito alimentar. O cálcio aminoácido quelato e o citrato de cálcio oferecem melhor absorção em todo o trato intestinal. A vitamina D, lipossolúvel, frequentemente está deficiente, principalmente em situações de baixa exposição solar. A longo prazo, se não for realizado o devido controle, podem-se instalar osteopenia, osteoporose, dor óssea e até fraturas patológicas. Da mesma maneira, as outras vitaminas lipossolúveis (A, E e K), assim como zinco, cobre e selênio podem estar deficientes.

A absorção de produtos bacterianos pode levar a reação de hipersensibilidade com deposição de imunocomplexos em articulações e consequente artrite. O mesmo mecanismo causava lesão renal na derivação jejunointestinal, operação não mais utilizada no arsenal bariátrico. No entanto, essa complicação não foi descrita na DBP. Esses produtos bacterianos podem também, por contaminação portal, levar a falência hepática. Parece que o mecanismo é multifatorial, e também estariam presentes desnutrição proteica, perda rápida de peso e antecedente de esteato-hepatite não alcoólica. No geral, a perda de peso advinda da DBP leva à melhora da doença hepática gordurosa não alcoólica.

► Gastrectomia vertical

A gastrectomia vertical (GV) foi introduzida como procedimento inicial em pacientes

superobesos ou com alto risco cirúrgico, como ponte para posterior procedimento definitivo após 12 a 18 meses de emagrecimento. Apenas recentemente, a partir de evidências de emagrecimento satisfatório, aparentemente mantido em médio prazo, foi aceita como técnica única viável, somando-se ao arsenal de procedimentos bariátricos. Os resultados apresentados até o momento são iniciais e controversos, e os efeitos reais dessa técnica ainda demandam estudo, assim como suas indicações, eficácia e segurança, além de possíveis mecanismos de ação que não a restrição. A porcentagem de excesso de peso perdida apresenta grande variação nas séries apresentadas, com revisão sistemática de 15 estudos (940 pacientes) que variam de 33 a 90%.

Tabela 76.4 Complicações tardias das DBP e suas causas.

Complicação	Causas
Úlcera anastomótica (DBP-S – rara em DS) Causa de hemorragia, perfuração e fistulização, além de anemia ferropriva	– Basicamente péptica Isquemia é hipótese remota nessas operações
Diarreia crônica Leva à deficiência de zinco, selênio, cobre, vitamina A e tiamina (síndrome de Wernicke-Korsakoff, beribéri), desnutrição proteica (kwashiorkor)	– Esteatorreia por má absorção – Alteração da flora intestinal – Intolerância à lactose – <i>Dumping</i> (em DBP-S) – Polidipsia (pouca área de absorção hídrica) – Colite por sais biliares não absorvidos no íleo
Diarreia aguda Provoca rápida espoliação hidreletrolítica. Pode levar também a hipoalbuminemia grave relacionada com a resposta inflamatória sistêmica	– Infecciosa
Hiperparatireoidismo secundário	– Má absorção de cálcio – derivação do duodeno e jejuno – Quelação do cálcio pela esteatorreia (causando também hiperoxalúria e consequente litíase renal) – Deficiência de vitamina D (lipossolúvel) – Osteoporose, osteopenia, dor óssea e fraturas patológicas
	– Proliferação bacteriana na alça

Artrite	biliopancreática, com deposição de imunocomplexos a partir de antígenos bacterianos
Falência hepática	<ul style="list-style-type: none"> – Contaminação portal – Desnutrição proteica – Doença hepática gordurosa não alcoólica com esteato-hepatite em diferentes graus
Anemia ferropriva	<ul style="list-style-type: none"> – Má absorção de ferro pela derivação do duodeno e jejuno. Pior que na DGYR – Perda crônica em úlceras pépticas – Por má absorção de ácido fólico – Secundária à má absorção de vitamina B12 (anemia perniciosa) – Vegetarianismo – Alcoolismo – Metrorragia e hemorragias uterinas disfuncionais (mulheres em fase reprodutiva mesmo com fluxo menstrual normal podem apresentar anemia refratária) – Rara por deficiência alimentar nessas técnicas
Obstrução intestinal	<ul style="list-style-type: none"> – Hérnia interna – Bridas e aderências – Hérnia incisional encarcerada
Vômitos (em DS)	<ul style="list-style-type: none"> – Por edema da bolsa gástrica – Angulação ou torção no grampeamento (falha técnica) – Bolsa gástrica muito estreita causando estenose (estômago em ampulheta)

DBP: derivação biliopancreática; DBP-S: derivação biliopancreática de Scopinaro; DSduodenal switch; DGYR: derivação gástrica em Y-de-Roux.

As complicações da GV, além das associadas aos discutidos riscos inerentes ao paciente obeso, apresentam-se em incidências não desprezíveis, apesar de intuitivamente a entendermos como uma técnica pouco complexa, rápida e relativamente simples, por não envolver anastomoses digestivas e dissecções mais extensas, como a duodenal nas DBPs. A morbidade média apresenta-se em torno de 12,1% (0 a 29%) e a mortalidade ocorre entre 0 e 3,3% dos casos.

Com uso de material adequado, a dissecção da grande curvatura apresenta baixo

risco de sangramento, com especial atenção para a ligadura dos vasos gástricos curtos.

Além dessas lesões vasculares, a lesão de baço pode ocorrer por instrumentação mais próxima a esse órgão, assim como acontece no DS. Além dos locais de sangramento, as lesões de fígado e acidentes de punções têm incidência e riscos semelhantes aos das outras técnicas. Por utilizar portal de 15 mm, o risco de sangramento por lesão vascular nessa punção é maior, assim como o de infecção (principalmente caso haja ruptura da peça cirúrgica na sua retirada e contaminação da parede abdominal) e hérnia incisional na região.

Pela extensão do grampeamento o risco de sangramento é maior que na DGYR ou na DBP-S. A sobressutura das linhas de grampos, assim como o uso de material de reforço no grampeamento, tem sido relatada como efetiva na diminuição dessa complicação, porém esse procedimento parece não influenciar a ocorrência de fistulas.

O sangramento sem repercussão hemodinâmica pode ser tratado conservadoramente, com suporte hemodinâmico, reposição volêmica e correção de possíveis coagulopatias. A influência do uso de anticoagulação profilática deve sempre ser lembrada. Em situações de repercussão hemodinâmica e instabilidade a reabordagem é mandatória e deve ser imediata, se possível por laparoscopia. Caso haja exteriorização digestiva do sangramento, os riscos envolvidos na distensão gasosa da gastroscopia para tentativa de tratamento endoscópico devem ser ponderados. Nesse caso, a laparoscopia com sobressutura das linhas de grampos é procedimento efetivo e seguro.

As fistulas de linha de grampeamento têm incidência de 2,7% em análise de 24 estudos totalizando 1.749 GV, aparentemente maior que a encontrada nas DGYR. Quando não diagnosticadas precocemente têm evolução dramática e alto índice de morbidade, e representam a principal causa de mortalidade diretamente ligada à técnica operatória. Normalmente ocorrem na porção proximal da linha de grampeamento, logo abaixo da transição esofagogástrica (TEG). O seu tratamento varia conforme a extensão e a posição da lesão, assim como o grau de contaminação da cavidade abdominal e o grau de comprometimento sistêmico do paciente. Quando diagnosticadas precocemente, essas lesões podem ser tratadas diretamente, com sutura da lesão, além de drenagem. O uso de tubo T para orientação da fistula apenas, sem abordagem direta, pode ser empregado, e mostra-se efetivo na resolução da fase aguda. A evolução nem sempre é

satisfatória e certamente mais difícil que as fistulas nas DGYR, por ocorrerem em segmento gástrico no trânsito alimentar, de alta pressão e com esvaziamento dificultado pela presença do piloro.

Alternativa de tratamento consiste na colocação endoscópica de prótese endoluminal (*stent* esofágico autoexpansível revestido) na região da fistula, além de drenagem laparoscópica ou percutânea de coleções intra-abdominais. A retirada posterior do *stent* é realizada a partir de 6 semanas, após controle radiológico da resolução da fistula. Esse procedimento apresenta índices de sucesso que variam entre 50 e 83%.

Alguns cuidados são importantes na tentativa de minimizar a ocorrência dessa complicação. O uso de cargas de grampeador com gramos maiores no antro e corpo gástrico baixo (carga verde), região de parede gástrica mais espessa, diminui o risco de sangramentos, assim como possibilidade de fistula por coaptação inadequada das bordas da transecção gástrica e fechamento incompleto de gramos. A apresentação inadequada do estômago, com desalinhamento das paredes gástricas anterior e posterior, causa torção do grampeamento, que pode espiralar o estômago, provocando aumento de pressão intraluminal por dificuldade de esvaziamento. A secção do estômago muito próximo da sonda de calibragem endoluminal pode predispor a estenoses (estômago em ampulheta), e também hiperpressão, criando tendência a fistulas. Próximo à TEG o grampeamento deve ser realizado 1 a 2 centímetros lateralmente ao ângulo de His, evitando-se a parede esofágica.

As principais complicações da GV estão apresentadas na Tabela 76.5.

► **Urgências causadas por complicações inerentes ao paciente obeso**

Algumas complicações são comuns a todas as operações bariátricas, assim como a outros tratamentos a que pacientes obesos mórbidos sejam submetidos.

Sua menor reserva funcional respiratória aumenta a chance de atelectasias e pneumonias no pós-operatório. O maior potencial de broncoaspiração colabora para complicações respiratórias infecciosas. Os cuidados iniciam-se no pré-operatório com 12 h de jejum e medicações pró-cinéticas e bloqueadoras de secreção ácida. No pós-operatório deve-se manter o decúbito elevado a 45° não só para evitar a broncoaspiração, mas para melhora da mecânica ventilatória. Processos pneumônicos

devem ser diferenciados de TEP. Atelectasias, condensações e derrame pleural que acometam a base pulmonar esquerda podem ser reacionais a fistula e abscesso subfrênico.

Tabela 76.5 Complicações da GV e suas causas.

Complicação	Causas
Fistula	Precoce: por falha técnica Tardia, bloqueada ou não bloqueada: causas diversas (vômitos, abuso alimentar precoce, uso crônico de corticoides, deficiência proteica)
Vômitos	<ul style="list-style-type: none"> – Por edema da bolsa gástrica – Angulação ou torção no grampeamento (falha técnica) – Bolsa gástrica muito estreita causando estenose (estômago em ampulheta)
Obstrução intestinal	<ul style="list-style-type: none"> – Hérnia interna – Hérnia incisional encarcerada
Hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> – Digestiva: nas linhas de grampos – Peritoneal: por punções de trocartes, nas linhas de grampos, em ligaduras ou cauterizações e por lesões de baço ou fígado – Sangramento relacionado com uso de anticoagulação profilática

GV: gastrectomia vertical.

Da mesma maneira, a menor reserva cardíaca faz com que não tolerem sobrecargas hídricas. Em pacientes internados em UTI com complicações, a melhor maneira de manipular as variáveis hemodinâmicas é por meio de monitoramento invasivo com cateter de Swan-Ganz.

Pacientes obesos mórbidos apresentam maior risco para eventos coronarianos que deve ser avaliado no pré-operatório, além de se considerar a possibilidade de infarto agudo do miocárdio seguindo a operação.

► Tromboembolismo pulmonar

Excluindo-se fistulas, o TEP é a principal causa de morte em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Pode ocorrer em qualquer momento do pós-operatório e já foi descrito semanas após a operação. TVP tem sido relatada em 2,63% e TEP em 0,95%

desses pacientes.

Apesar de potencialmente passível de prevenção, essa complicação continua levando uma parcela pequena, mas não insignificante, de pacientes obesos mórbidos à morte. A evolução da anestesia, assim como da cirurgia laparoscópica, vem possibilitando mobilização precoce dos pacientes. Meias elásticas e aparelhos de compressão pneumática intermitente de membros inferiores também devem ser utilizados rotineiramente. A heparinização profilática ainda não é consenso. Pouco se sabe sobre a absorção subcutânea e distribuição de heparina e heparina de baixo peso em pacientes obesos mórbidos. Dessa maneira, sugerem-se vários esquemas profiláticos. A dificuldade em se realizarem estudos comparativos está na baixa prevalência dessa complicação. O filtro de veia cava inferior tem sido utilizado em pacientes com alto risco ($IMC > 60 \text{ kg/m}^2$; hipercoagulabilidade documentada – fator V de Leiden; anticorpos antifosfolipídios; forte antecedente familiar de TVP) ou história prévia de TEP.

Uma vez suspeitado o TEP, o diagnóstico ocorre, preferencialmente, por tomografia helicoidal, o que nem sempre é possível no paciente obeso mórbido. A cintigrafia pulmonar com mapeamento ventilação-perfusão também pode ser utilizada. O tratamento dependerá da ocorrência de alterações hemodinâmicas e o ecocardiograma transesofágico é de valia para avaliação de alterações do ventrículo direito. Nesses casos utiliza-se a trombólise. Caso não haja esse tipo de repercussão, indica-se a heparinização plena, seguindo anticoagulação oral. Pacientes que mantêm potencial tromboembólico podem ser tratados com o implante de filtro de veia cava.

► Rabdomiólise

A rabdomiólise que acomete a musculatura dorsal e glútea tem sido relatada em pós-operatório de cirurgia bariátrica. O quadro tem início durante a operação e os pacientes relatam dor dorsal imediatamente após a cirurgia. A creatinofosfoquinase (CPK) sobe agudamente a níveis acima de 15.000 mg/L. A mioglobinúria leva a insuficiência renal aguda, que pode custar meses de hemodiálise até sua reversão. A mortalidade é alta. Alguns fatores podem ser relacionados como de risco para essa complicação, sendo eles o sexo masculino, as operações prolongadas e a hipotensão no intraoperatório, além de miosite prévia por uso de estatinas.

Dessa maneira, devemos investigar alterações da CPK no pré-operatório de todos os pacientes e no pós-operatório imediato daqueles em que a operação foi prolongada, com maior sangramento ou que tenha ocorrido hipotensão.

Bibliografia recomendada

- Akkary E, Duffy A, Bell R. Deciphering the sleeve: technique, indications, efficacy, and safety of sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2008; 18:1323-9.
- Arteaga JR, Huerta S, Livingston EH. Management of gastrojejunal anastomotic leak after Roux-en-Y gastric bypass. *Am Surg.* 2002; 68:1061-5.
- Baruzzi AC, Andrei AM, Cirenza *Cet al.* Acute pulmonary thromboembolism. Physiopathogenesis and use of thrombolytic agents. *Arq Bras Cardiol.* 1996; 67:201-7.
- Baruzzi AC, Katz A, Smith M *Ret al.* Superior vena cava and right atrium thrombosis successfully treated with streptokinase. *Arq Bras Cardiol.* 1997; 68:35-7.
- Bostanjian D, Anthone GJ, Hamoui *Net al.* Rhabdomyolysis of gluteal muscles leading to renal failure: a potentially fatal complication of surgery in the morbidly obese. *Obes Surg.* 2003; 13:302-5.
- Brolin RE, Leung M. Survey of vitamin and mineral supplementation after gastric bypass and biliopancreatic diversion for morbid obesity. *Obes Surg.* 1999; 9:150-4.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292: 1724-37.
- Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery worldwide 2003. *Obes Surg.* 2004 14:1157-64.
- Buckwalter JA, Herbst CA, Jr. Leaks occurring after gastric bariatric operations *Surgery.* 1988; 103:156-60.
- Byrne TK. Complications of surgery for obesity. *Surg Clin North Am.* 2001; 81:1181-93, vii-viii.
- Campos PC, Baruzzi AC, Vieira M *Let al.* Successful treatment of colon cancer related right heart thromboemboli with prolonged intravenous streptokinase during serial TOE monitoring. *Heart.* 2005; 91:390.
- Chaves LC, Faintuch J, Kahwage *Set al.* A cluster of polyneuropathy and Wernicke-Korsakoff syndrome in a bariatric unit. *Obes Surg.* 2002; 12:328-34.
- Chen B, Kiriakopoulos A, Tsakayannis D *et al.* Reinforcement does not necessarily reduce the rate of ataple line leaks after sleeve gastrectomy. A review of the literature and clinical experiences. *Obes Surg.* 2009; 19:166-72.

- Demaria EJ. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding: complications. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2003; 13:271-7.
- Desirello G, Crovato F Scopinaro N. Biliopancreatic diversion: an experimental clinical model of the relation between zinc and the skin. Ann Dermatol Venereol. 1990; 117:729-30.
- Desirello G, Nazzari G, Stradini *et al*. Oculocutaneous syndrome following total biliopancreatic diversion. G Ital Dermatol Venereol. 1988; 123:107-12.
- El-Kadre LJ, Rocha PR, De Almeida Tinoco AC *et al*. Calcium metabolism in preand postmenopausal morbidly obese women at baseline and after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg. 2004; 14:1062-6.
- Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. Intensive Care Med. 2004; 30:18-32.
- Fernandez AZ, Jr., Demaria EJ, Tichansky D *Set al*. Multivariate analysis of risk factors for death following gastric bypass for treatment of morbid obesity. Ann Surg. 2004; 239:698-702; discussion 3.
- Fobi M, Lee H, Igwe *et al*. Band erosion: incidence, etiology, management and outcome after banded vertical gastric bypass. Obes Surg. 2001; 11:699-707.
- Gianetta E, Friedman D, Adami GF *et al*. Etiological factors of protein malnutrition after biliopancreatic diversion. Gastroenterol Clin North Am. 1987; 16:503-4.
- Gonzalez R, Nelson LG, Gallagher SF *et al*. Anastomotic leaks after laparoscopic gastric bypass. Obes Surg. 2004; 14:1299-307.
- Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. Obes Surg. 1998; 8:267-82.
- Hess DS, Hess DW, Oakley RS. The biliopancreatic diversion with the duodena switch: results beyond 10 years. Obes Surg. 2005; 15:408-16.
- Higa KD, Boone KB, Ho T. Complications of the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 1,040 patients – what have we learned? Obes Surg. 2000; 10:509-13.
- Higa KD, Ho T, Boone KB. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: technique and 3 year follow-up. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2001; 11:377-82.
- Keidar A, Carmon E, Szold A *et al*. Port complications following laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity. Obes Surg. 2005; 15:361-5.
- Khurana RN, Baudendistel TE, Morgan EF *et al*. Postoperative rhabdomyolysis following laparoscopic gastric bypass in the morbidly obese. Arch Surg. 2004; 139:73-6.
- Livingston EH. Procedure incidence and in-hospital complication rates of bariatric surgery in the United States. Am J Surg. 2004; 188:105-10.
- Marceau P, Hould FS, Simard S *et al*. Biliopancreatic diversion with duodenal switch.

- World J Surg. 1998; 22:947-54.
- Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ *et al*. Laparoscopic *versus* open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. Ann Surg. 2001; 234:279-89; discussion.
- Nguyen NT, Ho HS, Palmer L *Set al*. A comparison study of laparoscopic *versus* open gastric bypass for morbid obesity. J Am Coll Surg. 2000; 191:149-55; discussion.
- Nguyen NT, Longoria M, Chalifoux *Set al*. Gastrointestinal hemorrhage after laparoscopic gastric bypass. Obes Surg. 2004; 14:1308-12.
- Nguyen NT, Nguyen XT, Dholakia C. The use of endoscopic stent in management of leaks after sleeve gastrectomy. Obes Surg, 2010 (Epub ahead of print).
- Papadia FS, Marinari GM, Camerini *Get al*. Liver damage in severely obese patients: a clinical-biochemical-morphologic study on 1,000 liver biopsies. Obes Surg. 2004; 14:952-8.
- Papadia F, Marinari GM, Camerini *Get al*. Short-term liver function after biliopancreatic diversion. Obes Surg. 2003; 13:752-5.
- Podnos YD, Jimenez JC, Wilson SE *et al*. Complications after laparoscopic gastric bypass: a review of 3464 cases. Arch Surg. 2003; 138:957-61.
- Pulipati RC, Lazzaro RS, Macura *Jet al*. Successful thrombolysis of submassive pulmonary embolism after bariatric surgery: expanding the indications and addressing the controversies. Obes Surg. 2003; 13:792-6.
- Sapala JA, Wood MH Schuhknecht MP *Pet al*. Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24year retrospective analysis. Obes Surg. 2003; 13:819-25.
- Sarker S, Herold K, Creech *Set al*. Early and late complications following laparoscopic adjustable gastric banding. Am Surg. 2004; 70:146-9; discussion 9-50.
- Scopinaro N. Why the operation I prefer is biliopancreatic diversion (BPD). Obes Surg. 1991; 1:307-9.
- Scopinaro N, Gianetta E, Friedman *Det al*. Surgical revision of biliopancreatic diversion. Gastroenterol Clin North Am. 1987; 16:529-31.
- Shepherd MF, Rosborough TK Schwartz ML. Heparin thromboprophylaxis in gastric bypass surgery. Obes Surg. 2003; 13:249-53.
- Shi X, Karmali S, Sharma AM, Birch DW. A review of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. Obes Surg. 2010 (Epub ahead of print).
- Slater GH, Ren CJ, Siegel *Net al*. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. J Gastrointest Surg. 2004; 8:48-55; discussion 4-5.
- Spivak H, Favretti F. Avoiding postoperative complications with the LAP-BANI

- system. Am J Surg. 2002; 184:31S-7S.
- Susmallian S, Ezri T, Elis *Met al.* Access-port complications after laparoscopic gastric Banding. Obes Surg. 2003; 13:128-31.
- Wilson SJ, Wilbur K, Burton *Eet al.* Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. Haemostasis. 2001; 31:42-8.
- Wu EC, Barba CA. Current practices in the prophylaxis of venous thromboembolism in bariatric surgery. Obes Surg. 2000; 10:7-13; discussion 4.

Limites para Exames Radiológicos no Paciente Obeso Mórbido

Ricardo Magalhães Sartim, Thiago Dieb Ristum Vieira e Giovanni Guido Cerri

Introdução

A obesidade é considerada um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e uma epidemia global pela Organização Mundial da Saúde (OMS). As últimas projeções dessa organização indicam que, em 2005, cerca de 1,6 bilhão de adultos (com idade superior a 15 anos) estavam com sobre peso e pelo menos 400 milhões eram obesos. A obesidade está associada a doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e alguns tipos de câncer.

Existe uma crescente preocupação quanto ao impacto da obesidade no sistema de saúde, uma vez que todos os estágios da atenção médica ao paciente obeso são comprometidos por seu peso e/ou por suas dimensões. Isso envolve a realização de exames de imagem, já que transporte, acomodação e obtenção de imagens de boa qualidade são algumas das responsabilidades dos serviços de diagnóstico por imagem e são limitados por essa condição.

Entre os aspectos relacionados com os estudos radiológicos limitados pela obesidade, merece destaque a má qualidade das imagens. Esse fator tem impacto econômico direto no sistema de saúde em razão dos custos mais elevados gerados pela necessidade de realização de mais exames e consequente aumento dos índices de hospitalização. Os custos diretos de exames radiológicos incompletos nos EUA causados pela obesidade foram estimados em 100 mil dólares em 2003, mais do que o triplo de 1995. Apesar de relativamente baixos, esses custos têm aumentado

exponencialmente nos últimos anos.

Assim, atualmente, a escolha do exame de imagem mais apropriado para determinado paciente vai além da indicação clínica; o peso do paciente e o diâmetro corporal são também fundamentais.

O propósito deste capítulo é revisar alguns conceitos radiológicos e apresentar como a realização de exames de imagem de qualidade adequada é comprometida em pacientes obesos.

Radiologia convencional

A obesidade limita a obtenção de imagens radiológicas convencionais de boa qualidade à medida que o feixe de raios X é atenuado pelos tecidos corporais. Quanto mais volumosos, menos radiação os atravessa e incide no filme radiossensível, resultando em baixo contraste de imagem (Figura 77.1). Além disso, o aumento da espessura corporal pela qual o feixe de raios X tem que atravessar faz com que seja necessária mais radiação. Isso resulta em aumento no tempo de exposição, gerando mais riscos para o paciente e propiciando a formação de artefatos de movimentação.

Dentre os exames radiológicos convencionais aos quais pacientes obesos são submetidos, deve-se destacar o estudo contrastado do trato digestivo alto, cuja utilização vem crescendo recentemente pelo aumento da realização de cirurgias para obesidade. Esses estudos podem fornecer informações importantes quanto à anatomia e às complicações relacionadas com tais procedimentos, como obstruções ou fistulas (Figura 77.2).

Além disso, a fluoroscopia também é muito utilizada durante procedimentos cirúrgicos vasculares e ortopédicos, principalmente para a orientação de colocação de próteses. Esse estudo é limitado em pacientes obesos pela necessidade de aumento da distância entre a mesa e o tubo, além do limite de peso da mesa. Desse modo, muitas vezes não é possível a visualização adequada da anatomia desses pacientes, comprometendo o sucesso dos procedimentos.

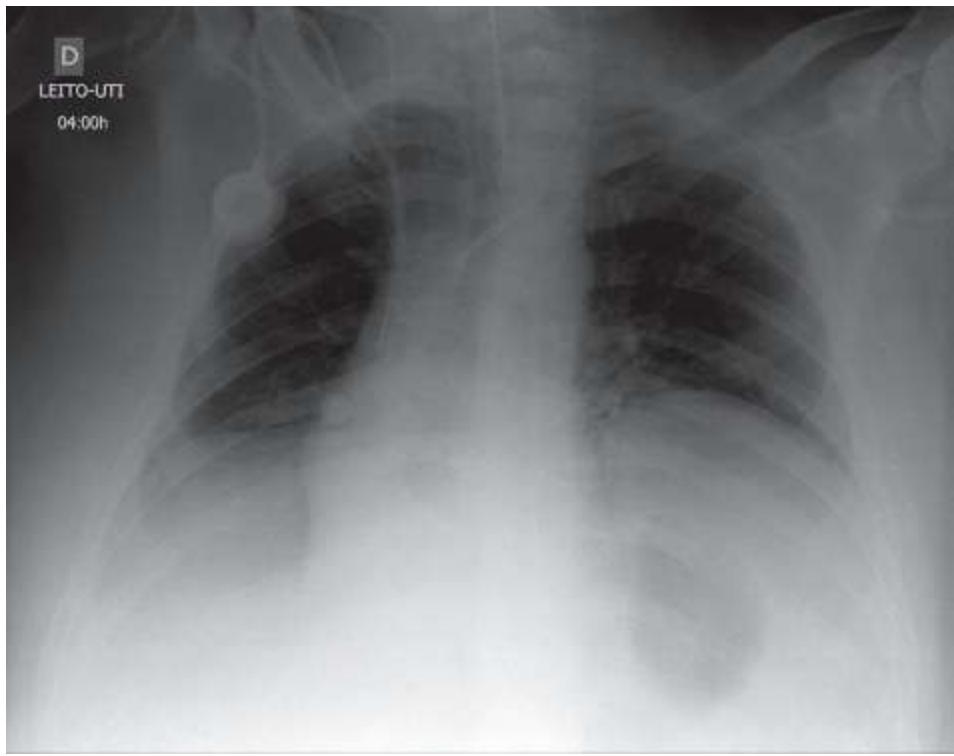


Figura 77.1 Radiografia de tórax de qualidade limitada por baixa penetração do feixe de raios X, determinando dificuldade à visualização do parênquima pulmonar, principalmente nas bases.

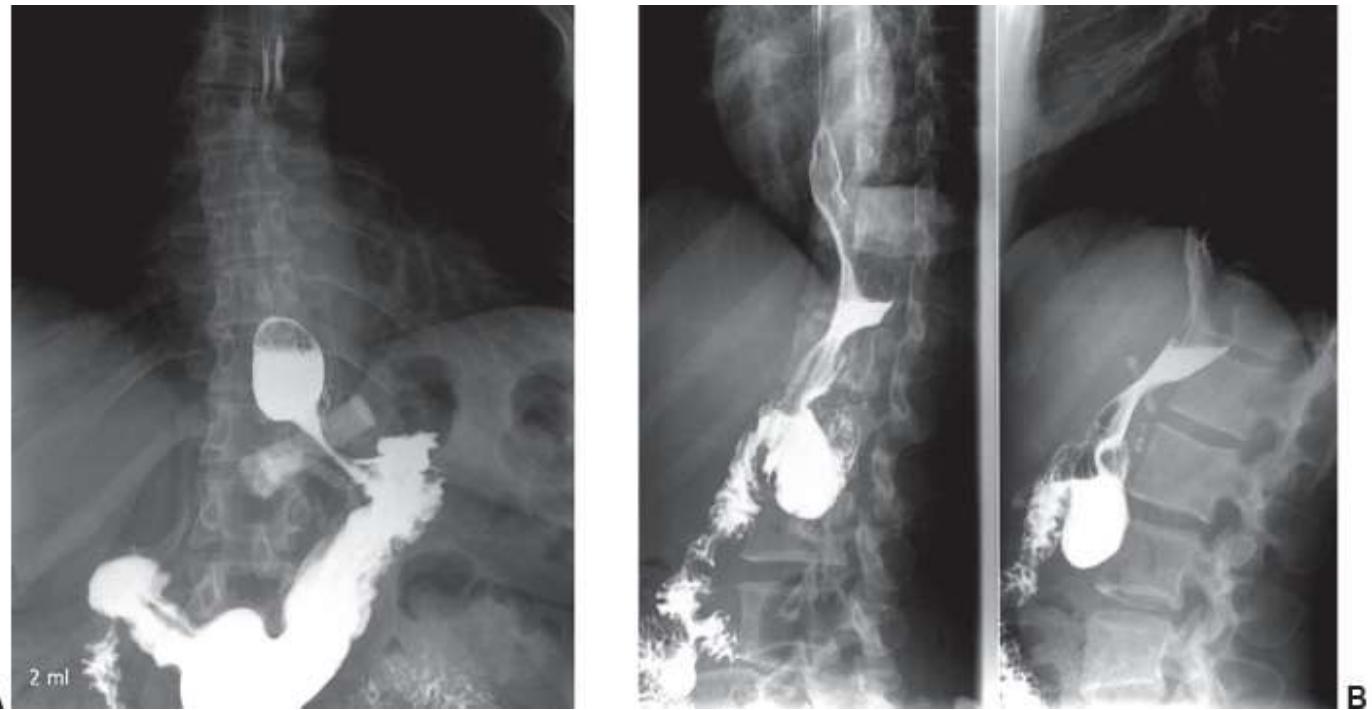


Figura 77.2 A. Estudo contrastado do trato digestivo alto demonstrando banda gástrica bem posicionada. B. Estudo contrastado do trato digestivo alto em duas

incidências demonstrando alterações pós-operatórias de cirurgia bariátrica de Fobi-Capella.

Ultrassonografia

A ultrassonografia (US) é o estudo por imagem mais limitado pela obesidade, com destaque para os exames do abdome. Tal limitação ocorre de duas maneiras principais. Primeiro, o aumento da espessura do tecido adiposo resulta em baixa penetração do feixe sonoro além da profundidade focal determinada. Segundo, pelo aumento da atenuação do feixe sonoro à medida que ele atravessa a gordura subcutânea e intraperitoneal, que ocorre a uma taxa de 0,63 dB/cm.

A distribuição da gordura corporal também é relevante para a qualidade das imagens ultrassonográficas. O tecido celular subcutâneo é mais limitante, determinando redução da penetração das ondas sonoras e prejudicando a visualização das estruturas internas (Figura 77.3). Já a gordura intraperitoneal pode dificultar a avaliação de órgãos mais posteriores e distantes do transdutor, como o pâncreas.

Entretanto, a utilização de transdutores convexos de baixa frequência (exame realizado em mamógrafo digital nas incidências de rotina craniocaudal e mediolateral oblíqua das mamas, 1 mHz a 5 mHz), recentemente introduzidos no mercado, possibilita melhor visualização de estruturas profundas (até 30 cm), minimizando os efeitos do tecido adiposo. Além disso, já estão disponíveis alguns novos modelos de cristais produtores de ondas sonoras que aperfeiçoam a eficiência do efeito piezoelétrico. A tecnologia de correção de tecidos é outro recurso que pode auxiliar na melhoria da qualidade das imagens ultrassonográficas em pacientes obesos, uma vez que possibilita ao sistema detectar problemas na penetração do feixe através da gordura e corrigir a imagem, obtendo melhor contraste e menos artefatos. Técnicas ultrassonográficas como a harmônica e a harmônica com inversão de pulso também têm demonstrado melhor resolução e menos artefatos no paciente obeso.

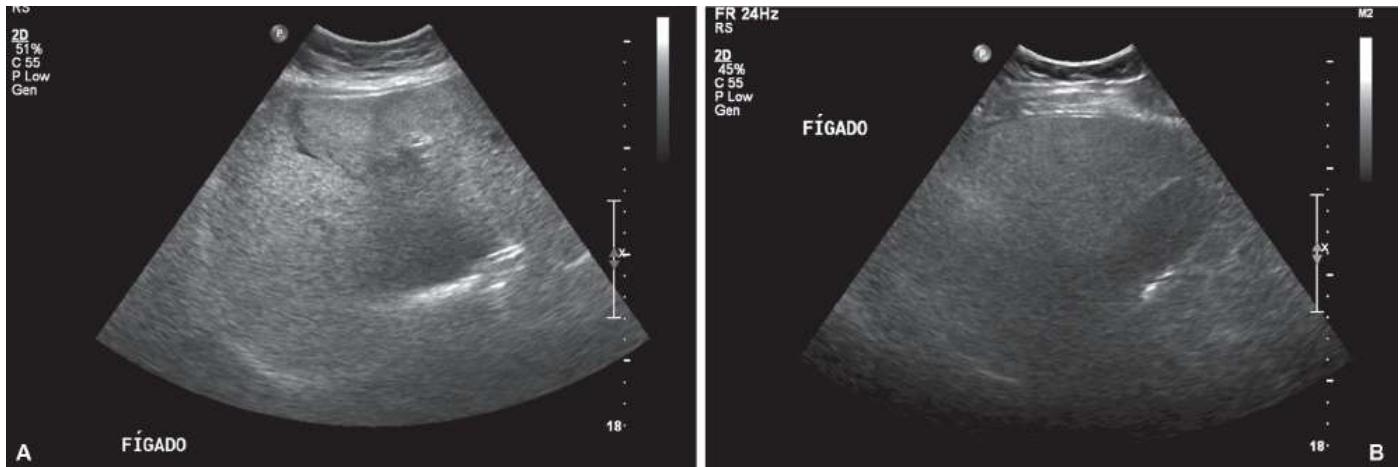


Figura 77.3 Imagens de ultrassonografia do abdome de uma paciente obesa de 32 anos evidenciando importante atenuação do feixe sonoro com visualização prejudicada do fígado (A) e da vesícula biliar (B).

A melhoria das imagens ultrassonográficas pode reduzir o tempo de exame, a fadiga do radiologista e o número de exames não diagnósticos, diminuindo a quantidade de avaliações complementares por tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética.

Tomografia computadorizada

As principais restrições ao paciente obeso mórbido para a realização de exames de TC são os limites de peso da mesa e do diâmetro da abertura do pôrtico. Caso o paciente não exceda esses limites, as imagens obtidas frequentemente são diagnósticas. Nos casos em que o diâmetro da cintura escapular for impeditivo, pode-se posicionar o paciente de maneira invertida, ou seja, com os pés primeiro, para a avaliação da região abdominal. O limite de peso tradicional das mesas dos tomógrafos é de 205 kg. Entretanto, equipamentos mais modernos podem acomodar pacientes com até 308 kg. O diâmetro do pôrtico é de até 90 cm.

Caso um paciente obeso apresente peso e dimensões que tornem possível a realização da TC, os dois maiores problemas passam a ser a necessidade de aumento da dose de radiação, para que o feixe de raios X atravesse toda a espessura corporal; e os artefatos decorrentes do aumento das dimensões corporais, que degradam as imagens.

Existem dois artefatos principais decorrentes do aumento das dimensões corporais pela obesidade. O primeiro, denominado ruído, é consequência da penetração mais baixa da radiação e seu espalhamento. Esse artefato apresenta-se como uma granulação das imagens e pode ser reduzido aumentando-se a quilovoltagem e a miliamperegem efetiva. O segundo, denominado endurecimento do feixe de raios X, ocorre pela disparidade entre o diâmetro do paciente e o campo de visão, e caracteriza-se por faixas que distorcem as imagens e que podem obscurecer a visualização das estruturas (Figura 77.4). O artefato de endurecimento do feixe pode ser solucionado movimentando-se o paciente pelo pórtico até a área de interesse.

Além disso, imagens mais espessas, maior colimação, redução da velocidade da mesa e utilização de modulação da corrente do tubo podem melhorar a qualidade das imagens.

Apesar desses artefatos, é importante ressaltar que a gordura intracavitária proeminente pode auxiliar na avaliação das estruturas abdominais, uma vez que proporciona melhor separação dessas estruturas (Figura 77.5).

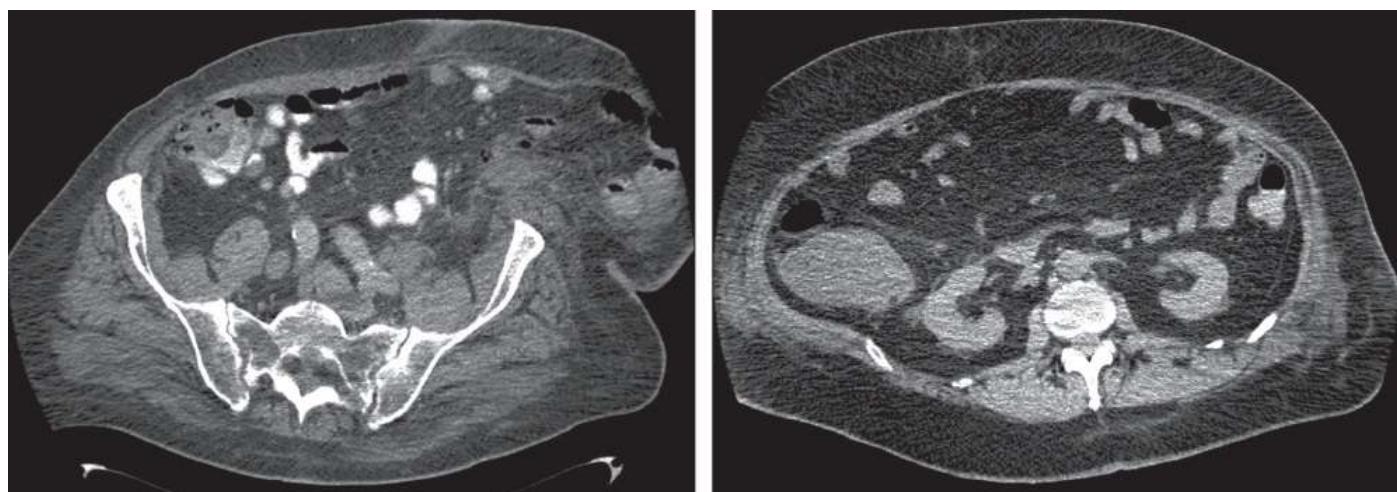


Figura 77.4 Imagens axiais de tomografias computadorizadas de pacientes obesos cujas circunferências abdominais ultrapassam a largura do campo de visão do pórtico, gerando artefatos de endurecimento do feixe de raios X.

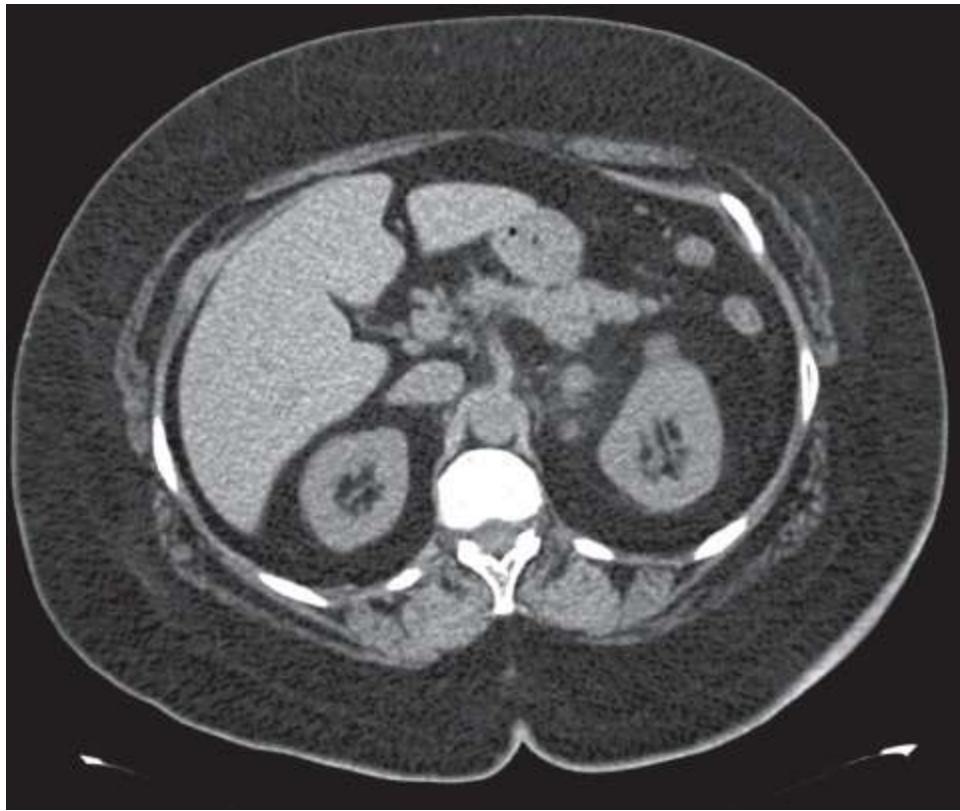


Figura 77.5 Imagem de tomografia computadorizada de abdome de um paciente obeso evidenciando maior separação das estruturas abdominais pela gordura intracavitária.

Ressonância magnética

Existem limitações importantes para a realização de exames de ressonância magnética em pacientes obesos mórbidos, tais como limite de peso da mesa, diâmetro de abertura do tubo, comprimento do tubo e qualidade das imagens, que inclui redução do contraste e da relação sinal-ruído, limitação do campo de visão e artefatos.

Os tubos dos magnetos apresentam diâmetro de abertura de 60 cm e o limite de peso das mesas é de 159 kg. Muitos pacientes não se encaixam nesses parâmetros e são recomendados a utilizar aparelhos de ressonância magnética de campo aberto com limites de peso de até 250 kg. O sistema de ressonância magnética de campo aberto tem a vantagem de o diâmetro horizontal ser de até 160 cm. Por outro lado, apresentam limitação da abertura vertical (de 40 a 45 cm), menor intensidade do campo (geralmente inferior a 1 tesla) e gradientes mais fracos. Apesar de grande parte dos exames poder ser feita em equipamentos de campo mais baixo, algumas avaliações requerem campos mais elevados.

O desafio de adequar o espaço necessário para acomodar, confortavelmente, o paciente obeso sem perder a qualidade das imagens tem sido vencido por meio da criação de novos equipamentos com campos de até 1,5 tesla e tubos mais curtos, de 125 cm, e diâmetro de abertura de até 70 cm. Magnetos com tubo curto possibilitam que o paciente permaneça com a cabeça e os ombros para o lado externo, tornando o exame mais tolerável.

Artefatos frequentemente identificados em exames de pacientes obesos incluem aumento do ruído, situação em que as imagens parecem “granuladas” ou “ruidosas”, e artefatos de retroprojeção, nos quais uma das extremidades da área englobada na imagem se projeta sobre a extremidade diametralmente oposta. Outro artefato que, embora menos comprometedor, deve ser salientado, é a heterogeneidade de saturação do sinal da gordura, que ocorre pelo maior volume do segmento avaliado (Figura 77.6).

O ruído excessivo, produzido pelo excesso de gordura subcutânea, pode ser minimizado aumentando-se a intensidade do sinal e o tempo de aquisição das sequências e utilizando-se bandas de saturação. Os artefatos de retroprojeção podem ser solucionados com campos de visão mais amplos. No entanto, o aumento dos campos de visão resulta em redução da relação sinal-ruído, ou seja, em imagens mais ruidosas. Assim, muitas vezes não é possível aumentar o campo de visão de modo a englobar toda a circunferência do paciente. Isso pode fazer com que estruturas mais periféricas sejam excluídas das imagens e gere artefatos que distorçam as imagens onde há interface dessas estruturas com o limite do campo de visão (Figuras 77.7 e 77.8). Dessa maneira são necessários múltiplos ajustes nos protocolos para que as imagens de exames de pacientes obesos tenham boa qualidade, o que leva, em última instância, a aumento no tempo desses exames.

Outro aspecto importante a ser ressaltado é o risco mais elevado de queimaduras de pele em pacientes obesos em razão da proximidade da superfície cutânea com a parede do tubo. Esse risco cresce, ainda, com a sudorese, que pode funcionar como condutor. Recomenda-se, assim, a colocação de proteção de algodão entre a pele do paciente e o tubo.

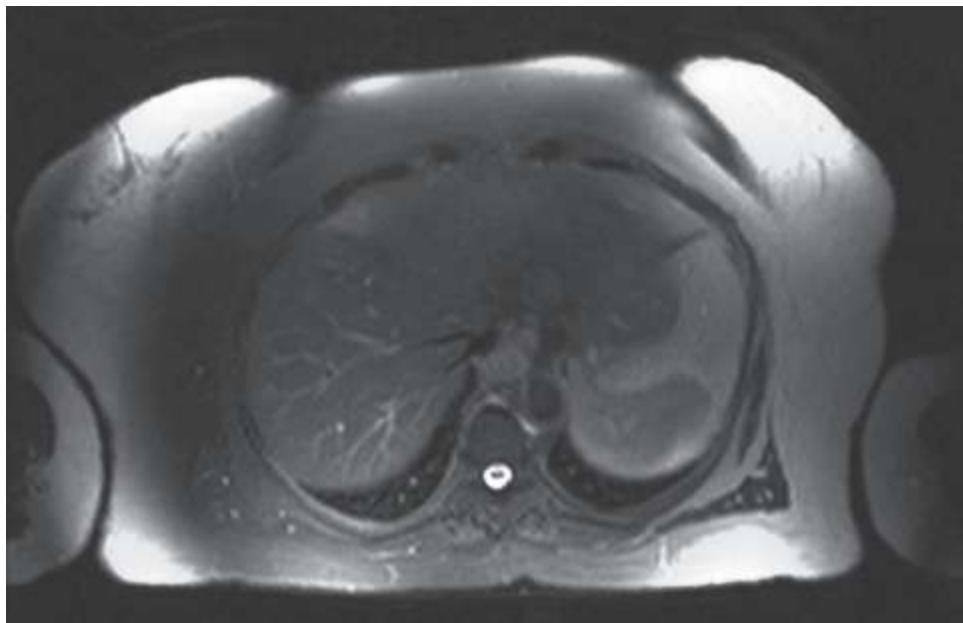


Figura 77.6 Imagem axial de ressonância magnética ponderada em T2 demonstrando heterogeneidade de saturação do sinal da gordura por abundância do tecido celular subcutâneo.

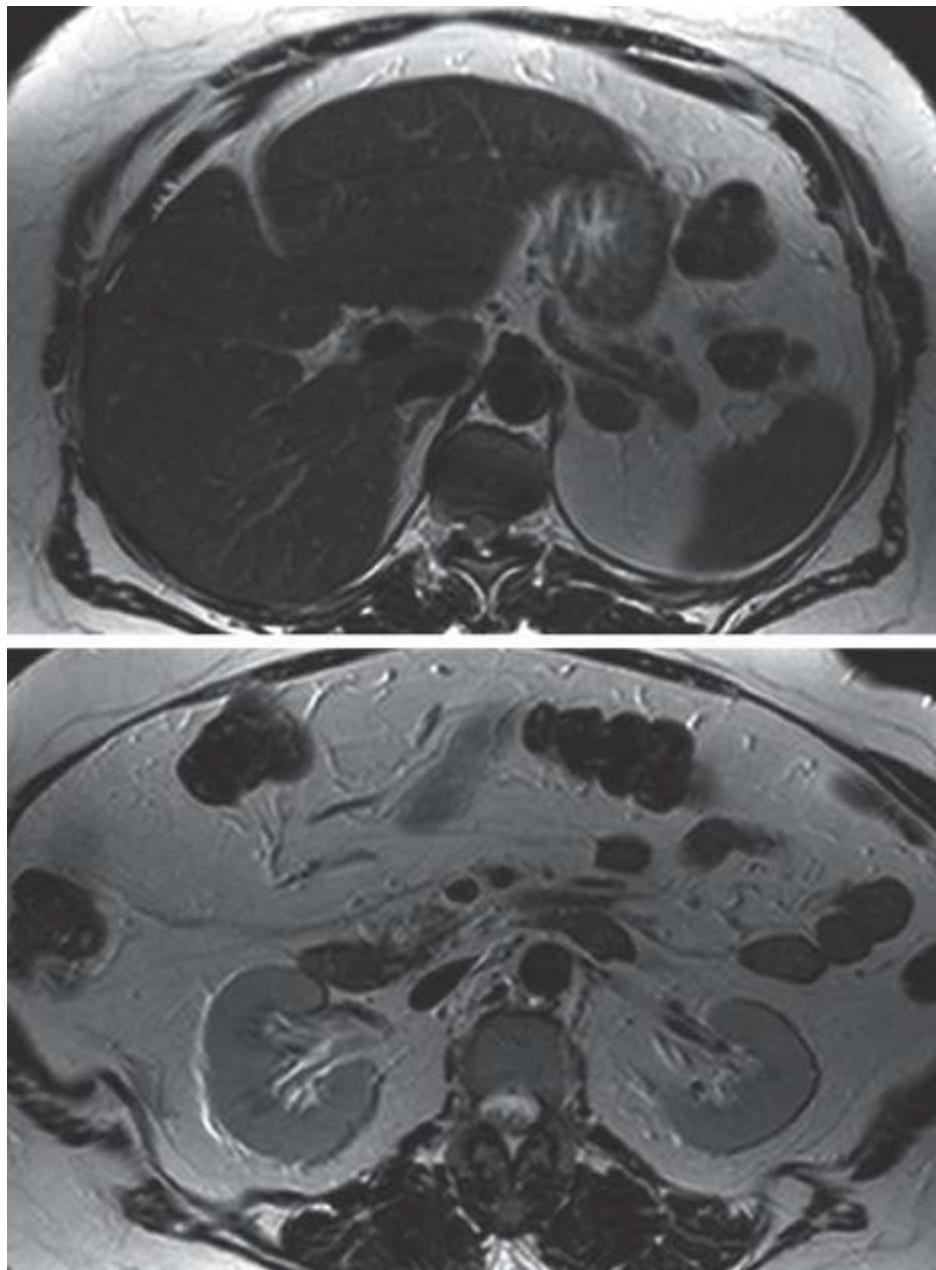


Figura 77.7 Imagens axiais de ressonância magnética ponderadas em T2 de um paciente obeso demonstrando desproporção entre a circunferência abdominal e o campo de visão com consequente exclusão das estruturas mais periféricas.



Figura 77.8 Imagem coronal de ressonância magnética ponderada em T1 que evidencia artefatos de retroprojeção por desproporção entre a circunferência abdominal e o campo de visão.

Medicina nuclear

Assim como em outras modalidades, as duas maiores limitações encontradas nos exames de medicina nuclear de pacientes obesos são aquelas relacionadas com a adequação dos indivíduos aos equipamentos e com a qualidade das imagens.

Diferentemente da fluoroscopia e da TC, não existem sistemas automáticos que garantam a exposição adequada. Nos exames de medicina nuclear, uma dose padrão de isótopo radioativo para um determinado estudo é injetada e as únicas variáveis são o tempo de leitura e o grau com que cada indivíduo atenua o sinal (dependendo de sua massa, por exemplo).

A obesidade afeta as imagens da tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês *positron emission tomography*) em razão do aumento da atenuação dos fótons e das frações de dispersão. E, como essas imagens são maiores no modo tridimensional, isso resulta em aumento dos níveis de ruído.

Algumas estratégias para a solução desses problemas incluem aquisições mais longas, aumento na dose administrada e técnicas com posicionamentos diversos, como cadeira ou cama, nos casos em que houver impedimento devido aos limites de peso. Entretanto, as aquisições mais longas aumentam a chance de artefatos de movimentação. Além disso, o aumento das doses com base no peso do paciente acarreta aumento da exposição à radiação não só para o paciente, mas também para a equipe profissional envolvida.

Mamografia

O aumento da espessura da mama comprimida em pacientes obesas resulta em degradação da qualidade das imagens. A perda de nitidez, a redução do contraste das imagens e o aumento da suscetibilidade a artefatos de movimentação são alguns dos fatores que favorecem a degradação da qualidade da imagem, o que, por sua vez, contribui para a dificuldade na detecção de tumores. Isso justifica o maior número de lesões mais avançadas encontradas em mulheres com sobrepeso e obesas em relação às demais pacientes.

Radiologia intervencionista

O primeiro risco a que o paciente obeso está exposto em exames de radiologia intervencionista antecede o procedimento em si. Trata-se do transporte, que deve ser feito em camas ou cadeiras de roda reforçadas, além de reforço extra para transferência do paciente para a mesa de fluoroscopia.

Recomenda-se, também, que a sedação intravenosa seja usada apenas quando o paciente estiver na mesa de procedimentos. Ainda é de extrema importância que toda a equipe esteja atenta quanto ao risco mais elevado de comprometimento respiratório desses pacientes. Além disso, o monitoramento contínuo da pressão arterial (PA) deve ser feito com manguito adequado.

Manter um paciente obeso em decúbito dorsal horizontal pode induzir hipoxia. Assim, deve-se buscar posições alternativas, como decúbito lateral, sempre que possível.

O acesso venoso frequentemente é difícil em pacientes obesos, sendo algumas vezes necessário que a punção seja guiada por US.

A palpação da artéria femoral pode ser difícil em decorrência do excesso de gordura subcutânea na região inguinal, além da gordura abdominal pendente. Esses fatores aumentam a incidência de pseudoaneurismas.

O comprimento das agulhas utilizadas também é importante, principalmente para a administração de medicamentos por via intramuscular (IM). Caso seja utilizada agulha de comprimento inadequado, os fármacos administrados podem-se depositar no tecido celular subcutâneo, levando à formação de granulomas.

Imagens de baixa qualidade nos procedimentos de radiologia intervencionista guiados por fluoroscopia levam a aumento do tempo de procedimento e, consequentemente, de exposição dos indivíduos à radiação. Portanto, pacientes obesos submetidos a procedimentos guiados por fluoroscopia recebem, frequentemente, doses de radiação mais elevadas. Existem, assim, múltiplos relatos de lesões de pele diagnosticadas em pacientes obesos, especialmente aqueles com suscetibilidade aumentada em razão de diabetes *mellitus* (DM), decorrente da maior absorção de fótons de baixa energia pela superfície cutânea. Uma solução para esse problema é a rotação do feixe para melhor distribuição da dose.

Independentemente do biotipo do paciente, algumas medidas como manter o tubo a uma distância segura e o intensificador de imagem próximo a ele, e o uso de fluoroscopia pulsada podem ajudar a reduzir a dose de radiação.

Considerações finais

As principais limitações na avaliação do paciente obeso por exames de imagem são aquelas relacionadas com a adequação dos indivíduos aos equipamentos e com a obtenção de imagens de boa qualidade. Apesar dos recentes avanços tecnológicos com alguma melhora nessa avaliação, ela ainda é um desafio. Assim, é de extrema importância que os profissionais envolvidos conheçam as vantagens e as limitações dos

diferentes métodos e equipamentos para que possam oferecer alternativas mais adequadas a esses pacientes. Além disso, o contato do radiologista com os demais especialistas é fundamental para que, com base na suspeita clínica, possa esclarecê-los quanto às melhores opções para o estudo da área de interesse.

Bibliografia recomendada

- Buckley O, Ward E, Ryan A, Colin W, Snow A, Torreggiani WC. European obesity and the radiology department. What can we do to help? *Eur Radiol.* 2009; 19:298-309.
- Chandler RC, Srinivas G, Chintapalli KN, Schweisinger WH, Prasad SR. Imaging bariatric surgery: a guide to postsurgical anatomy and common complications. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 190(1):122-35.
- Coulden RA, Dixon AK. Avoidance of ring artifacts in lumbar spine computed tomography in obese patients. [Letter] *Br J Radiol.* 1987; 60(713):518.
- Elmore JG, Carney PA, Abraham LA et al. The association between obesity and screening mammography accuracy. *Arch Intern Med.* 2004; 164(10):1140-7.
- Goldsmith P, Patel A, Farmer R, Wright G, Brown J. A novel technique for CT imaging the brain of the obese patient. *Clin Rad.* 2008; 62:575-6.
- Guest AR, Helvie MA, Chan HP, Hadjiiski LM, Bailey JE, Roubidoux MA. Adverse effects of increased body weight on quantitative measures of mammographic image quality. *AJR.* 2000; 175:805-10.
- Halpern BS, Dahlbom M, Quon Aet al. Impact of patient weight and emission scan duration on PET/CT image quality and lesion detectability. *J Nucl Med.* 2004 45(5):797-801.
- Handolin LE, Hiltunin OJ. Peroperative difficulties in fluoroscopy of the femoral head in massive obese patient: enhanced visualization by intra-articular contrast agent. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2006; 126(7):498-9.
- Hong HS, Han JK, Kim TK, Kim YH, Kim JS, Cha JH et al. Ultrasonographic evaluation of the gallbladder: comparison of fundamental tissue harmonic and pulse inversion harmonic imaging. *Ultrasound Med.* 2001; (1):35-41.
- Klein HM, Meyners W, Neeb B, Labenz J, Trüümmler KH. Cardiac magnetic resonance imaging using an open 0.35 T system. *J Comput Assist Tomogr.* 2007; 31(3):430-4.
- Rosenthal SJ, Jones PH, Wetzel LH. Phase inversion tissue harmonic sonographic imaging: a clinical utility study. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176(6):1393-8.
- Silverman DH, Ratib O, Czernin J. Optimizing imaging protocols for overweight and obese patients: a lutetium orthosilicate PET/CT study. *J Nuclear Med.* 2005 46(4):603-7.

- Uppot RN. Impact of obesity on radiology. *Radiol Clin North Am*. 2007; 45(2):231-46.
- Uppot RN, Sahani DV, Hahn PF, Gervais D, Mueller PR. Impact of obesity on medical imaging and image guided intervention. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188(2):433-40.
- Uppot RN, Sahani DV, Hahn PF, Kalra MK, Saini SS, Mueller PR. Effect of obesity on image quality: 15-year longitudinal study for evaluation of dictated radiology reports. *Radiology*. 2006; 240(2):435-9.
- Uppot R, Sheehan A, Seethamraju R. Obesity and MR imaging. In: MRI hot topics 2004. Malvern, PA: Siemens Medical Solutions EUA.
- Wittmer MH, Duszak R, Lewis ER, Wagner BJ. Does obesity degrade image quality on helical CT for suspected pulmonary embolism? *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 182(4):113.

Avaliação Pré-operatória Cardiorrespiratória de Pacientes Obesos

Cintia Cercato e Marcio C. Mancini

Introdução

O tratamento cirúrgico da obesidade tem aumentado consideravelmente em vários países, incluindo o Brasil. Estima-se que cerca de 25 mil cirurgias sejam realizadas por ano em nosso país. A avaliação do risco pré-operatório é de grande importância, mas diretrizes para a população de obesos são escassas.

Apesar de os dados serem limitados, a mortalidade hospitalar relatada para procedimentos bariátricos é de 0,1 a 0,2%. Complicações pulmonares ocorrem em uma frequência de 4 a 7% e complicações cardíacas ocorrem em 1 a 1,4% dos pacientes. Levando-se em conta as doenças associadas à obesidade e o risco inerente ao procedimento cirúrgico, pode-se considerar que a cirurgia bariátrica é uma cirurgia de risco intermediário.

Recentemente, um escore de risco de mortalidade em cirurgia de obesidade foi validado em 4 programas de cirurgia bariátrica que incluiu 4.431 pacientes nos EUA. Este escore comprehende 5 variáveis de risco que estão listadas na Tabela 78.1. Cada variável do escore corresponde a um ponto. Os pacientes foram então agrupados como classe A (baixo risco) se apresentassem escore de 0 a 1. Classe B (risco intermediário) compreendeu pacientes com 2 a 3 pontos, e a classe C (alto risco) foi formada pelos pacientes com 4 a 5 pontos. A mortalidade foi de 0,2% para classe A, 1,2% para classe B e 2,4% para classe C. A maioria das mortes (75%) ocorreu nos primeiros 30 dias após a cirurgia. As principais limitações deste escore foram que apenas 3% dos

pacientes foram classificados como classe C, apenas uma técnica cirúrgica foi avaliada (derivação gastrojejunal em Y-de-Roux) e a mortalidade foi a única variável de desfecho analisada.

Tabela 78.1 Fatores de risco de mortalidade em cirurgia bariátrica.

IMC $\geq 50 \text{ kg/m}^2$

Sexo masculino

Hipertensão arterial sistêmica

Risco de embolia pulmonar, definido como existência de tromboembolismo venoso, colocação prévia de filtro de veia cava, história de insuficiência cardíaca direita ou hipertensão pulmonar e/ou história ou achados físicos de estase venosa incluindo ulcerações ou edema

Idade ≥ 45 anos

IMC: índice de massa corporal.

Avaliação cardiovascular

Pacientes que realizam uma cirurgia não cardíaca podem estar sob risco de morbidade e mortalidade cardíaca não apenas no intraoperatório, mas também durante o período de recuperação. Existem diretrizes clínicas que auxiliam na avaliação peroperatória cardiovascular em cirurgia não cardíaca. Um dos mais utilizados foi proposto pelo American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA).

O desafio para o clínico antes da cirurgia é identificar o paciente que está com risco cardiovascular peroperatório aumentado, realizando, de maneira ponderada, avaliações pré-operatórias suplementares e manejando o risco peroperatório.

► Considerações gerais

Um dos pontos básicos na avaliação cardiovascular pré-operatória é avaliar a capacidade funcional do paciente. Todos os pacientes obesos candidatos ao procedimento cirúrgico devem passar por uma história médica detalhada, exame físico e avaliação laboratorial conforme indicação clínica. Um eletrocardiograma (ECG) em todos os pacientes com pelo menos um fator de risco ou pouca tolerância ao exercício deve ser obtido. O ecocardiograma deve ser solicitado em pacientes selecionados.

Condições particulares relacionadas com a obesidade devem ser lembradas. Possíveis sintomas cardíacos, como dispneia aos esforços e edema de membros inferiores, ocorrem comumente, mas são inespecíficos em pacientes obesos. Além disso, o exame físico e o ECG comumente subestimam a existência e o grau de disfunção cardíaca em obesos. O peso corporal pode ocultar a estase de jugulares e as bulhas cardíacas frequentemente são hipofonéticas. Estes são obstáculos importantes na avaliação dos pacientes obesos.

► Algoritmo para avaliação cardiovascular

Nosso serviço baseia-se nas recomendações propostas pelo American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) para a avaliação cardiovascular entretanto, com algumas adaptações que se julga serem pertinentes ao tipo de paciente que se avalia.

O primeiro passo é avaliar a ocorrência de condição cardíaca ativa. Algumas condições cardíacas instáveis ou potencialmente instáveis aumentam dramaticamente o risco de morbimortalidade cardíaca, devendo ser identificadas. Essas condições são:

- Síndromes coronarianas instáveis: angina grave ou instável (classe 3 ou 4); infarto agudo do miocárdio (IAM) recente (período inferior a 30 dias)
- Insuficiência cardíaca descompensada: New York Heart Association (NYHA) class 4, ou piora ou novo início de insuficiência cardíaca
- Arritmias significativas: bloqueio atrioventricular (BAV) de alto grau; BAV de 3º grau; arritmia ventricular sintomática, arritmias supraventriculares (incluindo fibrilação atrial) com alta resposta ventricular (frequência cardíaca [FC] superior a 100 bpm); bradicardia sintomática, taquicardia ventricular recentemente conhecida
- Doença valvar grave: estenose aórtica grave, estenose mitral sintomática.

Existindo alguma destas condições cardíacas ativas, o paciente deverá ser referido ao cardiologista, que avaliará a necessidade de correção da condição antes do procedimento cirúrgico proposto. Por outro lado, não havendo condição cardíaca ativa, deve-se prosseguir com a avaliação.

O segundo passo é avaliar a capacidade funcional do paciente. Em alguns casos a determinação da capacidade funcional do paciente é realizada pela história clínica. Um

paciente que não consegue realizar suas atividades cotidianas (vestir-se, tomar banho sozinho) por conta de sintomas cardíacos, obviamente, apresenta baixa capacidade funcional. Já o paciente que consegue jogar uma partida de futebol ou praticar natação tem ótima capacidade funcional. De maneira bastante prática, Freeman e Gibbons sugerem duas simples questões para determinar a capacidade funcional do indivíduo:

Primeira questão: Você caminha 4 quadras sem parar por sintomas limitantes?

Segunda questão: Você é capaz de subir 2 andares de escada sem parar por sintomas limitantes?

A resposta afirmativa para estas questões confirmam uma capacidade funcional adequada ao paciente, liberando-o para a cirurgia sem investigação adicional. Estas atividades correspondem a uma tolerância ao exercício de 4 a 5 equivalentes metabólicos (METs), que geralmente é equivalente ao estresse fisiológico da maioria das cirurgias não cardíacas que requerem anestesia geral. Por outro lado, uma resposta negativa a uma destas questões pode confirmar baixa capacidade funcional, sendo necessário melhor investigação clínica do paciente.

Entretanto, quando se avaliam indivíduos obesos, particularmente aqueles portadores de obesidade mórbida, é muito difícil predizer a capacidade funcional apenas por meio da história clínica. A existência de doença pulmonar, artrose, mau condicionamento físico tornam a avaliação de sintomas cardiovasculares bastante complexa. Na impossibilidade de se avaliar a capacidade funcional do paciente, ou se, clinicamente, o paciente não apresenta boa capacidade funcional, prossegue-se e deve-se dar continuidade à avaliação.

O terceiro passo é avaliar o índice de risco cardíaco. É importante enfatizar que nesta etapa são avaliadas aquelas condições clínicas associadas a aumento do risco de eventos cardíacos no momento da cirurgia. Não é objetivo da avaliação pré-operatória o diagnóstico de condições clínicas que não estarão associadas a aumento de eventos cardíacos precipitados pelo procedimento cirúrgico.

São consideradas condições de risco cardíaco aumentado:

- História de doença cardíaca isquêmica: IAM prévio; teste de estresse prévio positivo angina típica; ondas Q no ECG; angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica prévia; uso de nitratos

- História de insuficiência cardíaca congestiva prévia compensada: passado de edema agudo de pulmão; existência de terceira bulha; estertores crepitantes em bases pulmonares; evidência de insuficiência cardíaca em radiografia de tórax
- História de doença cerebrovascular prévia: acidente isquêmico transitório prévio; acidente vascular encefálico (AVE) prévio
- Diabetes *mellitus* (DM) há mais de 5 anos e/ou com evidência de complicações microvasculares
- Insuficiência renal: creatinina > 2 mg/dia
- Múltiplos fatores de risco cardiovascular (três ou mais das seguintes condições: hipertensão arterial [HA], LDL-colesterol elevado, HDL-colesterol diminuído, tabagismo, intolerância à glicose ou diabetes).

No entanto, em pacientes obesos cuja avaliação da capacidade funcional foi limitada por condições associadas à obesidade, como osteoartrose grave, por exemplo, e nos quais a existência de insuficiência cardíaca tiver sido duvidosa, a dosagem do peptídio natriurético tipo B (BNP) ou seu fragmento de clivagem aminoterminal (NT-proBNP) pode ser útil, se disponível. Entretanto, é fundamental levar em consideração que os níveis destes peptídios podem ser mais baixos em pacientes com maior índice de massa corporal (IMC), devendo ser valorizados quando elevados. Estudos em pacientes obesos mórbidos sugerem que o NT-proBNP é superior ao BNP, devendo ser preferido de acordo com a disponibilidade no serviço.

Analisadas as condições de risco cardíaco aumentado, deve-se avaliar a necessidade de realização de testes cardíacos não invasivos e o uso de betabloqueador.

Se o paciente não apresentar nenhum destes seis indicadores de risco cardíaco, poderá proceder com a cirurgia programada sem necessidade de testes cardíacos adicionais. Nestes casos, o risco antecipado de eventos cardíacos maiores peroperatórios é de aproximadamente 0,5%.

É consenso geral que o betabloqueador deve ser continuado em pacientes que sofrerão cirurgia e que já utilizavam a terapia para tratar angina, arritmias, HA. Interrupção de betabloqueador em alguns pacientes pode levar a angina recorrente, hipertensão de rebote e fibrilação atrial no pós-operatório, período em que o paciente é particularmente vulnerável a um estresse fisiológico adicional.

Pacientes que não faziam uso prévio de betabloqueador e apresentam uma a duas condições de risco cardíaco aumentado podem beneficiar-se do uso desta medicação. Na existência de três ou mais indicadores de risco, o uso de betabloqueador visando à redução da frequência cardíaca é mandatório. A dose utilizada deve ser titulada individualmente, objetivando-se uma frequência cardíaca de repouso inferior a 65 bpm. O aumento de dose deve ser gradual e isto deve ser feito pelo menos 1 mês antes do procedimento. O paciente deverá ser monitorado no período peroperatório para evitar o uso de doses excessivas, uma vez que doses inadequadas estão associadas a hipotensão sintomática e bradicardia. O estudo POISE (Perioperative Ischemic Evaluation), em que o betabloqueador foi iniciado imediatamente antes de cirurgia não cardíaca, demonstrou aumento significativo de hipotensão e bradicardia, acarretando maior mortalidade aos 30 dias de pós-operatório. Portanto, é fundamental uma titulação gradual no período pré-operatório para que o benefício do uso de betabloqueador seja superior ao risco de seu uso.

Em relação aos testes cardíacos não invasivos, eles só devem ser considerados se o resultado do teste tiver o potencial de modificar a conduta. Como o betabloqueador será instituído no paciente com risco cardíaco aumentado, o mais adequado ao teste não invasivo é descobrir quais pacientes deverão sofrer um procedimento de revascularização coronariana antes da cirurgia bariátrica. Deve-se lembrar que o objetivo da avaliação pré-operatória é minimizar os riscos precipitados pela cirurgia e não necessariamente diagnosticar com precisão sua condição cardíaca. A indicação de testes não invasivos limitar-se-ia a um número pequeno de condições, como, por exemplo, um paciente com IAM prévio, com angina estável e baixa capacidade funcional, mesmo com FC adequada em uso de betabloqueador.

Os testes cardíacos não invasivos mais utilizados incluem ecocardiograma ou estudo de perfusão miocárdica, ambos após exercício ou estresse farmacológico. Os testes com exercícios são limitados em grandes obesos por causa de seu peso ou por problemas ortopédicos. Nestas situações é preferível o uso de estresse farmacológico. A escolha do tipo de teste dependerá da disponibilidade e experiência do serviço.

A obesidade pode reduzir a acurácia de testes de perfusão com tálio 201 ou tecnécio 99m, sendo necessária a correção da atenuação para melhorar a especificidade em pacientes com IMC acima de 30 kg/m². O ecocardiograma com estresse pode ter a

qualidade da imagem limitada em decorrência da obesidade. O uso da técnica transesofágica oferece imagens de qualidade superior, mas sua segurança tem sido questionada em pacientes obesos. Poucos estudos realizaram avaliação do risco pré-operatório utilizando o ecocardiograma transesofágico com estresse em obesos mórbidos.

Pacientes com achados positivos nos testes não invasivos devem ser referidos para angiografia e para avaliação do cardiologista, que então analisará a necessidade de revascularização coronariana antes do procedimento cirúrgico.

Avaliação respiratória

Na avaliação pré-operatória do paciente bariátrico, sob o ponto de vista respiratório, são importantes o reconhecimento e a avaliação das seguintes condições:

- Doenças pulmonares associadas à obesidade, como a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) e a síndrome da hipoventilação da obesidade (SHO)
- Doenças pulmonares intrínsecas que podem ser agravadas pela obesidade, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma brônquica, fibroses pulmonares hipertensão pulmonar e tromboembolismo pulmonar (TEP) de repetição.

A obesidade abdominal causa redução dos volumes pulmonares, reduz a complacência da parede torácica e aumenta a demanda total do organismo por oxigênio. Além disso, doenças associadas à obesidade, como o diabetes tipo 2, podem levar a dano neuropático e vascular, comprometendo a função dos músculos respiratórios e dos músculos dilatadores da faringe. Na SHO, os pacientes apresentam padrão restritivo na avaliação da função pulmonar devido à redução da complacência da parede torácica. O mais comum é uma redução da capacidade pulmonar total em consequência da redução do volume residual expiratório e do volume residual funcional, levando a uma distribuição anormal da ventilação e piora da troca gasosa. Soma-se a isso limitação de fluxo expiratório, com aumento do trabalho da musculatura diafragmática.

A metanálise recente de Buchenwald *et al.* mostrou que a cirurgia bariátrica proporcionou resolução da SAOS em 86% dos pacientes; por outro lado, os pacientes com SAOS apresentam maior risco em razão de maior gravidade do quadro clínico. Esses pacientes, portanto, devem ser cuidadosamente avaliados antes da cirurgia.

► Considerações sobre a síndrome da apneia obstrutiva do sono e a síndrome da hipoventilação da obesidade

A doença respiratória mais comum associada à obesidade é a SAOS, que é definida como o colabamento repetitivo da faringe (parcial ou completo) durante o sono, ocorrendo mais do que 5 vezes por hora (índice de apneia e hipopneia ou IAH) associada à sonolência diurna. Os sinais e sintomas mais comuns são: sonolência diurna, sono não reparador, noctúria, ronco alto, apneias presenciadas e sensação de sufocamento, com HA de difícil controle. A doença é mais comum em homens e em mulheres após a menopausa, evoluí com a idade e com o aumento de peso, que é a única variável modificável. A obesidade pode predispor a SAOS em razão do acúmulo de gordura em volta da orofaringe e na própria musculatura da faringe, alterando a geometria da via respiratória, resultando em aumento da pressão extraluminal e propensão a colabamento. Algumas vezes as alças fluxo-volume podem apresentar “dentes de serra” devido à existência de tecidos moles redundantes e edemaciados em pacientes com SAOS. A medida da circunferência cervical (CC) é a medida antropométrica que mais se associa à SAOS, podendo ser ajustada de acordo com a ocorrência de outros sintomas e sinais (CC ajustada ou CCaj) (Tabela 78.2). A avaliação da sonolência diurna pode ser realizada utilizando-se a Escala de Sonolência Epworth (ESE) (Tabela 78.3).

Menos comum, mas provavelmente subdiagnosticada, é a SHO, definida como desenvolvimento de hipercapnia ($\text{Paco}_2 > 45 \text{ mmHg}$) em vigília em indivíduo obeso ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) na ausência de outras razões para hipoventilação, como, por exemplo, deformidade torácica, doença pulmonar ou neuromuscular coexistente. Esses pacientes compartilham muitas características clínicas com os pacientes com SAOS (e muitos apresentam ambas as doenças), mas a SHO é mais grave e está associada a maior morbimortalidade, normalmente relacionada com o comprometimento cardíaco e respiratório. Em nossa experiência no Ambulatório de Obesidade do Hospital das Clínicas da FMUSP, a medida da saturação periférica de oxigênio possibilita identificar pacientes com maior risco de apresentar SHO e/ou SAOS, estando alterada ($\text{SpO}_2 < 95\%$) em aproximadamente 33% dos pacientes obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Pacientes com SHO que não recebem suporte ventilatório não invasivo (VNI; pressão aérea positiva contínua [CPAP], pressão aérea positiva em modo duplo [BPAP]

oxigenoterapia) durante o tratamento apresentam mortalidade de 23% em 18 meses, e de 46% em 7 anos, contra 3 e 22%, respectivamente, naqueles que recebem suporte por VNI, que deve ser instituída, preferencialmente, antes da cirurgia bariátrica.

Tabela 78.2 Circunferência cervical ajustada e probabilidade clínica de SAOS.

Se o paciente	
for hipertenso	Somar 4 cm
for um roncador habitual	Somar 3 cm
relatar engasgo ou sufocação na maioria das noites	Somar 3 cm
Total: cm
Probabilidade clínica:	
Inferior a 43 cm	Baixa
De 43 a 48 cm	Intermediária
Superior a 48 cm	Elevada

Tabela 78.3 Escala de Sonolência Epworth.

Situação	Chance de cochilar
Sentado lendo	()
Assistindo à TV	()
Sentado inativo em lugar público (p. ex., reunião, teatro)	()
Como passageiro em um carro por 1 h sem parar	()
Deitado para descansar após almoço se as circunstâncias forem favoráveis	()
Sentado conversando com alguém	()
Sentado em lugar calmo após almoço sem álcool	()
Em um carro parado por alguns minutos devido ao trânsito	()

Pontos		Resultados	
0	Nenhuma chance de cochilar	0 a 10	Normal
1	Chance leve de cochilar	11 a 12	Limítrofe
2	Chance moderada de cochilar	> 12	Anormal

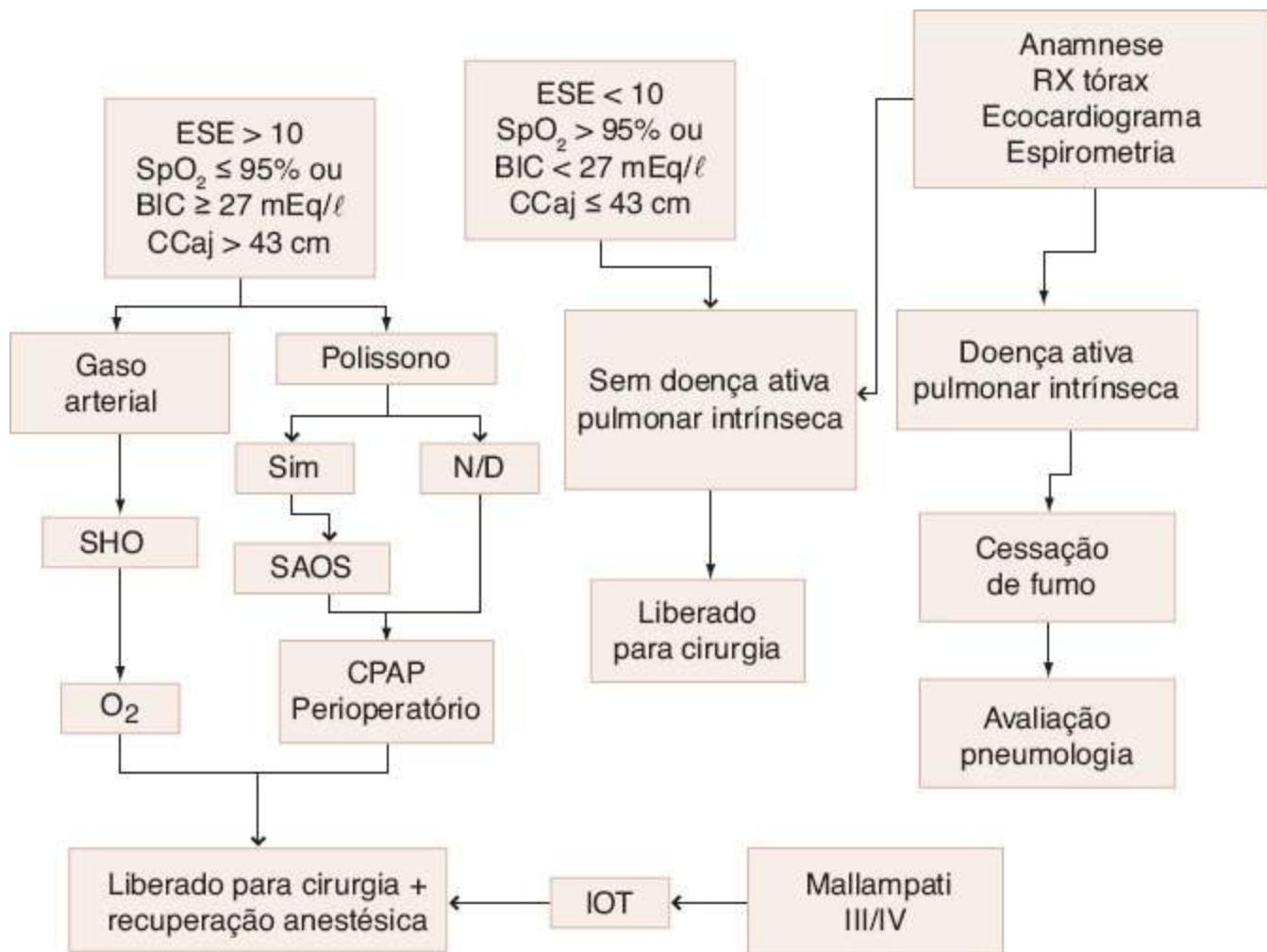


Figura 78.1 Organograma da avaliação respiratória do paciente obeso no pré-operatório de cirurgias bariátricas. ESE: Escala de Sonolência Epworth; Sp₂: saturação periférica de O₂; BIC: bicarbonato; CCaj: circunferência cervical ajustada RX: radiografia de tórax; Gasó: gasometria; Polissono: polissonografia de noite inteira CPAP perioperatório: pressão aérea positiva contínua perioperatória; SHD: síndrome da hipoventilação da obesidade; IOT: possível dificuldade na intubação orotraqueal.

► Avaliação respiratória do paciente antes da cirurgia bariátrica

A avaliação inicial do paciente antes da cirurgia bariátrica prevê a realização, além da história e exame físico detalhados, medida da CCaj, de radiografia de tórax, ecocardiografia, aplicação do inquérito ESE e medida da Spo₂ (Figura 78.1).

Em pacientes com sonolência excessiva diurna (ESE > 10) e/ou CCaj > 43 cm idealmente, devem ser submetidos à polissonografia mesmo quando a Spo₂ for normal. Na impossibilidade de realização de polissonografia ou na existência de SAOS diagnosticada, fisioterapia respiratória com CPAP e uso de VNI noturna estão indicadas. Os pacientes com Spo₂ < 95% e/ou bicarbonato em sangue venoso ≥ 27 mEq/l (na ausência de oxímetro, a gasometria venosa pode ser usada, avaliando-se o nível de bicarbonato) devem ser submetidos à gasometria arterial para avaliação do Paco₂. Caso se confirme o diagnóstico de SHO, a oxigenoterapia está indicada. É de suma importância descartar a existência de doença pulmonar intrínseca ativa por meio de anamnese cuidadosa, radiografia de tórax, ecocardiograma e espirometria. Estes pacientes, bem como os tabagistas, devem ser encaminhados ao pneumologista, que avaliará a gravidade da doença e o risco cirúrgico. Neste grupo de pacientes estão aqueles com doença respiratória associada à elevação da pressão arterial (PA) pulmonar, nos quais deve ser avaliado, em conjunto com o endocrinologista, o potencial de redução da hipertensão pulmonar com a perda de peso, para julgar se a cirurgia é factível para a melhora do doente. É mandatória a cessação de tabagismo pelo menos 2 meses antes da cirurgia (Figura 78.1).

Uma avaliação cuidadosa e detalhada da via respiratória superior do paciente obeso é necessária antes de uma intubação traqueal eletiva, e mesmo a ventilação com máscara pode ser consideravelmente difícil. A incidência de dificuldades na intubação por anestesistas gira em torno de 13%, principalmente em pacientes com escore de Mallampati 3 e 4 (Figuras 78.1 e 78.2). Esses problemas são causados pela existência de depósitos gordurosos em face, região malar, tórax, língua e pelo pescoço curto com excesso de tecidos moles em palato, faringe e região superior e anterior da laringe. Além disso, pode haver restrição à abertura da boca e limitações da flexão e extensão da coluna cervical e da articulação atlanto-occipital. Equipamento para cricotireoidotomia e ventilação transtraqueal deve estar sempre disponível. O exame desses pacientes deve incluir uma análise da região cefálica e cervical, incluindo flexão, extensão e rotação lateral do pescoço, mobilidade da mandíbula e abertura da

boca, inspeção da orofaringe, dentição e patência das narinas, sendo importante questionar o paciente sobre dificuldades anteriores na ventilação ou intubação.

Pacientes muito obesos sob sedação não devem ventilar espontaneamente, pois a hipoventilação é provável, com consequente instalação ou agravamento de hipoxia e hipercapnia. Em geral, o paciente obeso requer ventilação mecânica com alta fração inspirada de O₂ e, muito provavelmente, adição de pressão expiratória final positiva (PEEP).



Figura 78.2 Escores de Mallampati 1 a 4.

Bibliografia recomendada

- Bayes-Genis A, DeFilippi C, Januzzi JL Jr. Understanding aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide in obesity. *Am J Cardiol.* 2008; 101(3A):89-94.
- Bhat G, Daley K, Dugan M, Larson G. Preoperative evaluation for bariatric surgery using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *Obes Surg.* 2004; 14(7):948-51.
- Bottini P, Redolfi S, Dottorini M *et al.* Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnoea in obese diabetics. *Respiration.* 2008; 75:265-71.
- Buchenwald H, Avidor Y, Braunwald E *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292:1724-37.
- Budweiser S, Riedl SG, Jorres RA *et al.* Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med.* 2007; 261:375-83.
- de Sousa AG, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Obes Rev.* 2008; 9(4):340-54.

DeMaria EJ, Portenier D, Wolfe L. Obesity surgery mortality risk score: proposal for a clinically useful score to predict mortality risk in patients undergoing gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2007; 3(2):134-40.

Fernandes F, Ramires FJ, Buck PC, Almeida IJ, Rabelo R, Dantas SA *et al.* N-terminal-pro-brain natriuretic peptide, but not brain natriuretic peptide, is increased in patients with severe obesity. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40(2):153-58.

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA *et al.* ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation.* 2007; 116(17):1971-96.

Freeman WK, Gibbons RJ. Perioperative cardiovascular assessment of patient undergoing noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(1):79-90.

Girimella S, Longaker RA, Stoddard MF. Safety of transesophageal echocardiography in patients who are obese. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15(11):1396-400.

Hansen CL, Woodhouse S, Kramer M. Effect of patient obesity on the accuracy of thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol.* 2000; 85(6):749-52.

Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E *et al.* Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest.* 2003; 123:67-79.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14(6):540-45.

Karason K, Lindroos AK, Stenlöf K, Sjöström L. Relief of cardiorespiratory symptom and increased physical activity after surgically induced weight loss: results from the Swedish Obese Subjects study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(12):1797-802.

Kress JP, Pohlman AS, Alverdy *et al.* The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing at rest. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160:883-6.

Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM *et al.* Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999; 100(10):1043-9.

Madu EC. Transesophageal dobutamine stress echocardiography in the evaluation of myocardial ischemia in morbidly obese subjects. *Chest.* 2000; 117(3):657-61.

- Mancini MC. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso. *Arc Bras Endocrinol Metab.* 2001; 45(6):584-608.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365:1046-53.
- Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA*et al.*; American Heart Association Obesity Committee of Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council of Cardiopulmonary Perioperative and Critical Care, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovas. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2009; 120(1):86-95.
- POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patient undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9627):1839-47.
- Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. Trends in bariatric surgical procedures. *JAMA* 2005; 294(15):1909-17.
- Young T, Palta M, Dempsey J*et al.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328:1230-5.

Avaliação do Paciente com Doença Arterial Coronariana antes da Cirurgia Bariátrica

Fernanda Reis de Azevedo, Daniela Calderaro, Danielle Menosi Gualandro,
Pai Ching Yu e Bruno Caramelli

Epidemiologia

No Brasil, é crescente a prevalência de obesidade, tendo aumentado de 11,8% da população, em 2006, para 17,5% em 2013. O excesso de peso corporal está relacionado com o aumento do risco cardiovascular em razão das diversas comorbidades, incluindo diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial e dislipidemia. Por estas razões a obesidade é considerada um problema de saúde pública, já que onera o Sistema Único de Saúde (SUS), cujos gastos anuais perfazem R\$ 488 milhões com o tratamento de doenças relacionadas com a obesidade.

A obesidade mórbida em geral é refratária tanto à dieta quanto à terapia medicamentosa, mas responde bem à cirurgia bariátrica, que tem se mostrado a estratégia mais sustentada de perda ponderal. Esta perda sustentada de peso reduz a incidência de DM tipo 2 (DM2) e a mortalidade total, sendo responsável pela diminuição da estimativa do risco cardiovascular.

Risco cardiovascular nos obesos

Existem diversos estudos mostrando uma relação linear entre o aumento do índice de massa corporal (IMC) e a mortalidade por todas as causas. O estudo de Berrington *et al.* confirmou essa associação em uma enorme população de aproximadamente um milhão e meio de indivíduos advinda de uma análise conjunta de 19 estudos

prospectivos. A principal causa de mortalidade associada a aumento do IMC nessa amostra foram as doenças cardiovasculares, portanto, estima-se que o risco relativo associado a esta condição triplique em IMCs acima de 35 kg/m².

A cirurgia bariátrica se caracteriza, hoje em dia, como a estratégia com melhores resultados na redução da mortalidade na população obesa. O estudo SOS avaliou a mortalidade total em uma população de quase cinco mil indivíduos de perfil similar submetidos ou não à cirurgia bariátrica. Após 16 anos de acompanhamento, os resultados demonstraram redução importante na mortalidade do grupo submetido à cirurgia em relação àqueles mantidos em tratamento clínico. Apesar de não se tratar de um estudo randomizado, o grau de redução apresentado foi bastante relevante, apresentando redução da ordem de 35% no risco de morte por todas as causas. Um resultado similar foi encontrado por Adams *et al.* em seu estudo avaliando uma população similar ao longo de 7 anos. Os resultados apontaram redução da ordem de 40% na mortalidade total no grupo com cirurgia bariátrica em comparação ao grupo não operado. A redução isolada no número de mortes por doença arterial coronariana foi ainda superior, 56% no grupo cirúrgico.

Apesar destes resultados bastante positivos em relação ao impacto da cirurgia bariátrica na saúde dos indivíduos obesos, o aumento da popularidade deste procedimento cirúrgico vem aumentando a preocupação com sua segurança nesta população já sensível do ponto de vista cardiovascular. Muitos relatos divulgados na imprensa leiga reportando mortes após o procedimento e suspensão de alguns programas bariátricos em razão da falta de segurança levantam alguns questionamentos e chamam a atenção dos profissionais quanto a medidas de precaução e avaliação de risco pré-cirúrgico.

Segurança na cirurgia bariátrica

A segurança na realização da cirurgia bariátrica vem sendo cada vez mais estudada e assim espera-se reduzir a incidência de complicações e conhecer os principais fatores de risco relacionados com sua ocorrência. O estudo LABS – Avaliação Longitudinal de Cirurgia Bariátrica – trouxe muitos dados importantes na determinação da segurança deste procedimento. Esta coorte observacional multicêntrica utilizou um questionário padronizado para avaliar os principais fatores de risco existentes em pacientes

submetidos à cirurgia bariátrica e sua associação a complicações nos 30 dias que seguiram o procedimento. Os desfechos avaliados foram óbito, ocorrência de eventos tromboembólicos, necessidade de reintervenção e internação por mais de 30 dias.

Após avaliar 4.601 pacientes submetidos a diferentes procedimentos (banda gástrica ajustável, derivação gástrica em Y-de-Roux por via laparoscópica ou por via aberta) os autores observaram baixa mortalidade, em torno de 0,3% nos pacientes operados. Em relação à ocorrência de eventos adversos, a taxa observada na população foi de 4,3%, sendo 3,1% a porcentagem de necessidade de reintervenção e 0,4% de incidência de trombose venosa profunda. Fatores de risco como histórico de eventos tromboembólicos (8,8%), apneia do sono (5%), baixa capacidade funcional (Khan *et al.*, 2013) e obesidade extrema, representada por um IMC superior a 70 kg/m², foram os principais preditores de eventos encontrados no estudo, sendo todos eles independentemente associados a risco aumentado de ocorrência dos desfechos estudados.

Os pacientes apresentando estas condições listadas mostraram taxa de eventos adversos superior a 10%, enquanto aqueles sem estas características não ultrapassaram 3% de incidência de intercorrências.

Os autores encontraram, ainda, correlação entre o desfecho composto e diabetes (5,5%), tipo de cirurgia e a capacidade de o paciente andar mais de 61 metros sem dispneia (15,9%). O tipo de cirurgia com melhor desfecho foi o bandeamento gástrico laparoscópico (1,0%) comparado a *bypass* gástrico associado a Y-de-Roux laparoscópico (4,8%) e *bypass* gástrico associado a Y-de-Roux por cirurgia aberta (7,8%). Fatores como idade, raça, etnia e gênero não apresentaram correlação aos desfechos avaliados. O menor risco relacionado com peso foi encontrado naqueles pacientes cujo IMC estava abaixo de 53 kg/m².

O estudo de Sanni *et al.* também avaliou a morbidade e mortalidade total até 30 dias após a realização da cirurgia bariátrica em um banco de dados, American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, com informações de mais de 20 mil pacientes submetidos a diferentes procedimentos, todos laparoscópicos. O estudo buscou encontrar a relação existente entre morbidade cirúrgica e IMC e idade, por meio de um modelo de regressão logística. Os dados mostraram que a ocorrência de comorbidades associadas à obesidade, como diabetes, hipertensão arterial, dispneia

e DPOC, é um importante fator de risco para o desenvolvimento de complicações no pós-operatório. O risco também aumentou 1% a cada ano a mais de idade e 2% a cada aumento de um ponto no IMC. Dessa maneira, os autores concluíram que muitas características diversas influem no sucesso cirúrgico.

Um último dado interessante vem do estudo de Ballantyne *et al.*, que avaliou os principais fatores preditivos para o aumento do tempo de internação após a cirurgia bariátrica. Os resultados reforçaram as associações vistas anteriormente, mas encontraram uma importante relação entre o aumento do risco de complicações e a existência de doença coronariana. Sendo assim, os indivíduos com doença coronariana instalada apresentavam risco 12,15 vezes maior de terem sua estadia no hospital prolongada quando submetidos à cirurgia de derivação gástrica por via laparoscópica. A associação também foi observada em mulheres submetidas à derivação gástrica aberta, mas a força nesse caso foi menor, representada por um aumento de risco da ordem de 8,65.

A influência da doença coronariana no aumento do risco cirúrgico dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica é algo de alta relevância na avaliação do risco peroperatório deste grupo de pacientes. A obesidade pode promover o desenvolvimento e a progressão da doença coronariana pela alteração de padrões metabólicos aterogênicos e o aumento do risco de comorbidades a ela associadas como diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial e apneia obstrutiva do sono. Assim, o que se observa na prática é uma prevalência significativa, da ordem de até 30%, de indivíduos obesos com indicação para cirurgia bariátrica que apresentam diferentes graus de comprometimento cardiovascular que potencializam seu risco cirúrgico.

Entender os fatores que estão por trás do risco é fundamental para o desenvolvimento de modelos de estratificação de risco para esta população específica que cresce a cada dia. O maior desafio, no entanto, se dá pela complexa relação existente entre os fatores de risco e os eventos adversos que precisa ser desvendada para que se consiga determinar os valores preditivos de risco para a cirurgia bariátrica.

Avaliação peroperatória

A avaliação de risco peroperatório deve ser realizada nesses indivíduos que têm indicação para realizar a cirurgia bariátrica seguindo as orientações da Sociedade

Brasileira de Cardiologia, além de outros órgãos internacionais, mas tendo especial atenção para as peculiaridades e o aumento de risco advindos da ocorrência de obesidade e doença coronariana, além do próprio procedimento cirúrgico.

Desse modo, a II Diretriz de Peroperatório orienta os médicos a seguirem algumas etapas para a estratificação do risco individual dos pacientes que serão submetidos a cirurgias em geral. A avaliação deve ser iniciada com a identificação das variáveis de risco associadas a condições cardíacas dos pacientes (histórico, exame físico, testes diagnósticos).

Após esta etapa é necessário que se avalie a capacidade funcional do paciente. Esta avaliação pode ser feita por meio da história clínica, com informações sobre limitações da deambulação (velocidade, capacidade de subir escadas, efetuar tarefas domésticas, prática de exercícios regulares). A baixa capacidade funcional está associada à pior evolução após a cirurgia bariátrica.

A próxima etapa diz respeito ao risco da cirurgia em questão para a ocorrência de eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, fatal ou não fatal. No caso da cirurgia bariátrica, a maioria dos estudos avaliando sua segurança e seu risco encontrou baixa taxa de mortalidade, da ordem de 0,1 a 0,3%, e uma taxa de complicações no período peroperatório (até 30 dias após a cirurgia) variando entre 3,8 e 4,3%. Dentre as complicações, eventos cardiovasculares não foram tão frequentes. No estudo de Sanni *et al.*, apenas 0,06% da amostra apresentou infarto agudo do miocárdio, e 0,2% da amostra apresentou algum evento tromboembólico, enquanto na amostra do estudo LABS 0,4% dos indivíduos apresentou trombose venosa profunda ou tromboembolismo. É importante frisar que o risco de mortalidade estimado para cirurgia bariátrica nada mais é do que a média obtida por dados advindos de muitos estudos; no entanto, esse risco pode subir consideravelmente em se tratando de indivíduos de alto risco. Alguns estudos mostram que indivíduos com perfil de risco alto podem ter seu risco de mortalidade aumentado a 7%, ao passo que aqueles indivíduos com risco considerado baixo apresentam risco de mortalidade próximo a 0% na maioria dos estudos. Isto deve ser levado em conta na hora da avaliação do risco peroperatório de pacientes.

Após a definição de risco do procedimento é importante decidir se há necessidade da realização de algum teste de avaliação complementar da função cardíaca e adequar o

tratamento medicamentoso, corrigindo a posologia, acrescentando novos medicamentos e orientando o manutenção ou não do tratamento no período peroperatório.

A necessidade da realização de procedimentos invasivos como angioplastia ou cirurgia cardíaca deve ser ponderada também nesta fase da avaliação.

Após a cirurgia, o cuidado peroperatório deve ser mantido para garantir o sucesso do procedimento e a minimização do risco cardiovascular. A avaliação pós-operatória é composta por monitoramento ecocardiográfico, dosagens de marcadores de lesão miocárdica, correção de distúrbios hidreletrolíticos, identificação e tratamento de anemia, infecção ou insuficiência respiratória. É de suma importância, também, considerar a profilaxia para trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, mas este assunto será abordado em mais detalhes posteriormente.

► Algoritmos

O uso de algoritmos de risco cardiovascular é uma estratégia bastante interessante e prática e que pode auxiliar muito na predição de complicações peroperatórias cardiovasculares.

Os algoritmos mais usados atualmente com essa função são:

- American College of Physicians: voltado para determinação do risco de ocorrência de infarto agudo do miocárdio ou morte cardiovascular
- American College of Cardiology/American Heart Association
- EMAPO
- Índice cardíaco revisado de Lee.

Todos estes apresentam suas particularidades, defeitos e qualidades, mas ainda assim sua utilização é bastante recomendada e seus resultados são superiores ao acaso na determinação do risco de eventos cardiovasculares no período peroperatório. O algoritmo, no entanto, sempre deve servir como uma ferramenta complementar à opinião do médico avaliador, assim, quando houver indícios de que este subestimou o real risco do paciente esse fato deve ser mencionado na avaliação.

Todos os algoritmos antes mencionados são indicados para avaliação de risco cardiovascular em qualquer cirurgia não cardíaca. Existe um algoritmo criado por

DeMaria *et al.* chamado de Obesity Surgery Mortality Risk Score (OS-MRS), que visa estimar o risco dos indivíduos que serão submetidos, exclusivamente, à cirurgia bariátrica. Trata-se de um sistema de pontuação de risco que foi criado a partir de dados obtidos em um banco de dados com mais de 2.000 indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica que foram acompanhados ao longo de 10 anos. Os autores conferiram um ponto a cada um dos cinco fatores de risco independentemente associados à morte no peroperatório e, a partir da soma dos pontos obtidos pelos indivíduos, estima-se o aumento do risco. As variáveis utilizadas na pontuação incluíram idade acima de 45 anos, índice de massa corporal acima de 50 kg/m², sexo masculino, existência ou não de hipertensão arterial e risco ou não de tromboembolismo pulmonar (TEP). O risco para TEP foi definido como TEP prévia ocorrência de filtro de veia cava, insuficiência cardíaca direita e/ou hipertensão pulmonar, estase venosa crônica e síndrome de apneia obstrutiva do sono. O objetivo dos autores foi criar uma ferramenta simples para avaliação de risco de mortalidade nestes pacientes com o objetivo de apurar a tomada de decisões dos cirurgiões e estratégias para minimização destes riscos (Tabela 79.1).

Tabela 79.1 Escore de risco de mortalidade da cirurgia bariátrica.

Classe	Número de comorbidades	Risco estimado (%)
A	0 a 1	0,31
B	2 a 3	1,90
C	4 a 5	7,56

Fonte: DeMaria *et al.*, 2007.

A última estratégia que pode auxiliar na realização da avaliação peroperatória, levando em conta o uso dos algoritmos destes pacientes, é o uso do fluxograma proposto pela II Diretriz de Avaliação Peroperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Existem, ainda, algumas ferramentas que auxiliam na realização das avaliações peroperatórias presentes no site da Socesp (<http://www.socesp.org.br/>). Os interessados devem se associar a esta entidade para poder fazer uso destas ferramentas que ficam na área destinada a sócios dentro do site.

Peculiaridades na avaliação peroperatória do obeso

Apesar de a avaliação peroperatória desse grupo de pacientes se basear nas mesmas regras aplicadas em pacientes em geral, é importante ter consciência de que o indivíduo obeso apresenta algumas peculiaridades que podem interferir na sua avaliação e diferir de um indivíduo não obeso.

Dentre os pontos que o diferenciam, alguns devem ter especial atenção de seu avaliador. A obesidade limita bastante a realização do exame físico e o detalhamento do sistema cardiopulmonar. Além disso, a história clínica desse indivíduo costuma ser mais limitada do que aquela de pacientes não obesos. Existe grande dificuldade para se diferenciar dispneia de origem cardiológica e pulmonar daquela decorrente da baixa capacidade funcional do obeso. O principal motivo responsável por esta condição é o aumento da demanda ventilatória apresentada por esta população; assim esta dispneia de esforço geralmente é atribuível a causas não cardíacas. Outro ponto que deve ser observado é que o exame físico e o eletrocardiograma muitas vezes subestimam a ocorrência e o grau de patologia cardíaca e disfunção em pacientes obesos. O tamanho do corpo, sozinho, pode camuflar distensão venosa jugular, e os sons do coração muitas vezes são distantes. Neste cenário é importante que o avaliador junte informações suficientes para que consiga diferenciar as prováveis das reais causas.

Outro grande limitante na avaliação peroperatória do obeso é que a maioria dos escores e ferramentas utilizados na população em geral não contemplam a obesidade nem quantificam o risco associado a esta variável. Este fato reforça a utilização do algoritmo Obesity Surgery Mortality Risk Score criado e validado para indivíduos obesos pré-cirurgia bariátrica, como ferramenta complementar na avaliação peroperatória.

Risco peroperatório relacionado com a obesidade

A população obesa apresenta maior prevalência de comorbidades como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e dislipidemia, associadas a aumento do risco para aterosclerose e isquemia miocárdica. Estudos recentes apontam que a existência deste grupo de comorbidades nesta população pode aumentar seu risco cirúrgico em até 10 vezes (2,3 vs. 0,2%).

A maior prevalência da ocorrência de eventos tromboembólicos e infecção na ferida cirúrgica (Loop *et al.*, 1990) também é comum nesta população. O embolismo pulmonar é considerado a primeira causa de mortalidade na maioria dos grandes centros de cirurgia bariátrica, sua incidência varia entre 0,1 e 2%. O estudo de DeMaria observou que 30% das causas de mortes no pós-operatório foram em decorrência de embolia pulmonar. Além disso, devido a características anatômicas, esta população apresenta maior dificuldade para a mensuração da pressão arterial e localização do acesso venoso.

Maior tempo de internação, permanência na ventilação mecânica e mortalidade na terapia intensiva também já foram descritos na literatura, demonstrando uma tendência de piora associada a aumento dos valores IMC.

Esta população apresenta grande prevalência de anomalias respiratórias relacionadas com obesidade. A maior demanda de ventilação e trabalho respiratório associada à ineficiência do músculo respiratório, à diminuição da capacidade funcional e ao volume de reserva respiratório pode resultar em um descompasso da ventilação-perfusão nestes indivíduos. Assim, o que se observa é um quadro de hipoventilação alveolar. Estas características acabam colaborando para que haja maior chance de hipoxemia por hipoventilação, restrição pulmonar, atelectasia no pós-operatório, maior ocorrência de apneia central e obstrutiva do sono e hipercapnia.

Os últimos pontos importantes já verificados nesta população foram maior risco de aspiração do conteúdo gástrico e maior risco de insuficiência renal causada por maior sensibilidade a opioides e sedativos.

Recomendações específicas para a avaliação pré-operatória de indivíduos obesos que serão submetidos à cirurgia bariátrica – cirurgia de porte intermediário:

- História e exame físico completos (Grau de Recomendação A – Nível de Evidência B)
- Avaliação clínica da apneia obstrutiva do sono por meio de escore apropriado (IAH índice de apneia e hipopneia) (Grau de Recomendação A – Nível de Evidência B)
- Ecocardiograma para todos os pacientes acima de 40 anos ou com algum fator de risco cardiovascular (Grau de recomendação IIa – Nível de Evidência B)
- Glicemia de jejum (Grau de recomendação IIa – Nível de Evidência B)

- Polissonografia para pacientes com pontuação positiva no escore para apneia do sono (Grau de recomendação IIa – Nível de Evidência B)
- Creatinina em caso de diabetes, hipertensão ou história de nefropatia (Grau de recomendação IIb, Nível de evidência C)
- Para obesos grau 1 e 2 com sinais e sintomas sugestivos de ICC: ecocardiograma com avaliação de função diastólica (Grau de recomendação IIb, Nível de evidência C)
- Para obesos grau 3: Ecocardiograma com avaliação de função diastólica (Grau de recomendação IIb, Nível de evidência C)
- Para obesos grau \geq 3: Gasometria arterial, se hipoventilação ou condições pulmonares estiverem presentes (Grau de recomendação IIa; Nível de evidência C)
- Radiografia de tórax em posição posteroanterior e lateral (Grau de recomendação II Nível de evidência C)
- Oximetria não invasiva em repouso e durante o sono, se houver sinais de apneia (Gr de recomendação IIb; Nível de evidência C).

A realização de testes adicionais, como estudo de coagulação e testes de função pulmonar, não faz parte da rotina de avaliação deste paciente. Estes só devem ser requisitados caso haja alguma dúvida com base na história clínica deste paciente.

Prevenção de eventos tromboembólicos

Apesar das altas taxas de eventos tromboembólicos no pós-operatório de cirurgia bariátrica, não há consenso sobre a dose para profilaxia. Dados advindos de uma metanálise não demonstraram vantagem na utilização de qualquer uma das duas estratégias testadas, 40 mg/dia até 60 mg de enoxaparina 2 vezes/dia.

Recomendações:

- Para pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, utilizar, de modo rotineiro tromboprofilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM), heparina não fracionada (HNF) profilática 8/8 h, fondaparinux ou a associação de um método farmacológico à compressão intermitente (CPI) (Grau de recomendação I; Nível de evidência C)
- Utilizar nesses pacientes doses maiores de HBPM (enoxaparina 40 mg por via

subcutânea [SC] 12/12 h) ou HNF (7.500 UI SC 8/8 h) do que as habitualmente utilizadas em profilaxia de pacientes não obesos (Grau de recomendação IIa; Nível de evidência C)

- Deve ser pesquisada a ocorrência de apneia do sono, trombose venosa profunda (TVP) e TEP prévio, IMC muito elevado e baixa capacidade funcional (fatores relacionados com pior prognóstico). Para pacientes apresentando vários desses fatores, pode-se considerar, se possível, mudar a cirurgia bariátrica para opção com melhor desfecho (apenas bandeamento gástrico, com preferência por via laparoscópica) ou pospor a cirurgia (Grau de recomendação IIa; Nível de evidência B).

Cuidados adicionais em pacientes com doença arterial coronariana antes da cirurgia bariátrica

A ocorrência de doença arterial coronariana (DAC) diagnosticada ou oculta aumenta o risco cirúrgico de qualquer procedimento. É muito importante que se faça o reconhecimento da existência dessa condição para que sejam tomadas as devidas providências e sejam minimizados os riscos de mortalidade e morbidade a ela associados.

A obesidade e suas comorbidades associadas podem aumentar o risco do desenvolvimento de doença coronariana, por isso salienta-se a necessidade de se investigar a existência desta condição em indivíduos que serão operados.

Um estudo de base populacional avaliando 25.000 indivíduos no peroperatório de cirurgia bariátrica verificou uma taxa de complicações cardíacas variando entre 6,8 e 15,3 a cada 100 pacientes. A prevalência de paradas cardíacas e mortes anuais em decorrência de causas cardiovasculares foi de 1,6 e 1,5%, respectivamente, nesses pacientes. Apesar de não ter sido contabilizada a prevalência de doença coronariana pré-cirúrgica, o autor enfatiza que esta taxa de eventos cardiovasculares é substancialmente superior àquela encontrada em outros tipos de cirurgia geral.

A avaliação deste paciente específico tem como objetivo a minimização de seu risco cirúrgico e, para tal, devem ser abordados todos os fatores relevantes no prognóstico dos portadores de DAC, independentemente do contexto peroperatório. Os principais pontos que devem ser acompanhados no período peroperatório são:

existência de angina, insuficiência cardíaca, sinais eletrocardiográficos, extensão e limitar da isquemia, além da anatomia coronária, nos casos pertinentes.

A realização de exames suplementares de maneira indiscriminada não apresenta nenhum benefício comprovado, mesmo naqueles pacientes com doença coronariana já diagnosticada. Sendo assim, a indicação de testes como provas funcionais e cineangiocoronariografia deve ficar restrita a casos específicos que peçam uma análise mais aprofundada para sanar alguma dúvida essencial. Para os demais pacientes, a cautelosa anamnese associada à propedêutica direcionada ao sistema cardiovascular e exames básicos como eletrocardiograma de repouso e radiografia de tórax mostra-se suficiente para determinar o risco cirúrgico real desta população.

Bibliografia recomendada

- Adams TD *et al.* Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007; 357:753-61.
- American College of Physicians (ACP). Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. *Ann Intern Med.* 1997; 127(4):309-12.
- Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obes Rev.* 2011; 12(7):515-24.
- Ballantyne GH *et al.* Predictors of prolonged hospital stay following open and laparoscopic gastric bypass for morbid obesity: body mass index, length of surgery, sleep apnea, asthma and the metabolic syndrome. *Obesity Surgery.* 2004 Sep.; 14:1042-50.
- Berrington de Gonzalez A *et al.* Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010; 363:2211-9.
- Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, Rantis PC Jr, Guske PJ, Kane JM Jr, et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surg Obes Relat Dis.* 2008; 4(5):625-31.
- DeMaria EJ, Murr M, Byrne TK, Blackstone R, Grant JP, Budak A, Wolfe L. Validation of the obesity surgery mortality risk score in a multicenter study proves it stratifies mortality risk in patients undergoing gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg.* 2007 Oct; 246(4):578-82; discussion 583-4.
- Eagle KA, Berger PB, Calkins H *et al.* ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery – Executive summary a report of the

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Circulation 2002; 105:1257-67.

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Circulation. 2007; 116(17):e418-99.

Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group. Circulation. 1995; 91(2):580-615.

Goulenok C, Monchi M, Chiche JD, Mira JP, Dhainaut JF, Cariou A. Influence of overweight on ICU mortality: a prospective study. Chest. 2004 Apr; 125(4):1441.

Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli P *et al.* II Diretriz de Avaliação Peroperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2011; 96(3 supl.1): 1-68.

Heinisch RH, Barbieri CF, Nunes Filho JR, Oliveira GL, Heinisch LM. Prospective assessment of different indices of cardiac risk for patients undergoing noncardiac surgeries. Arq Bras Cardiol. 2002; 79(4):327-38.

Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, Schauer PR, Young JB. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. Am J Cardiol. 2011; 108(10):1499-507.

Khan MA, Grinberg R, Johnson S, Afthinos JN, Gibbs KE. Perioperative risk factors for 30-day mortality after bariatric surgery: is functional status important? Surg Endosc. 2013; 27:1772-7.

Krauss RM, Winston M, Fletcher R *et al.* Obesity: impact of cardiovascular disease. Circulation 1998; 98:1472e6.

Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF *et al.* Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999; 100(10):1043-9.

Livingston EH, Arterburn D, Schiffner TL, Henderson WG, DePalma RG. National Surgical Quality Improvement Program analysis of bariatric operations: modifiable risk factors contribute to bariatric surgical adverse outcomes. J Am Coll Surg. 2006;

203:625-33.

Livingston EH, Langert J. The impact of age and Medicare status on bariatric surgical outcomes. *Arch Surg*. 2006; 141:1115-20.

Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, McHenry MC, Goormastic M, Stewart RW, Golding LA, Taylor PC, J. Maxwell Chamberlain memorial paper. Sterna wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:179-86. discussion 177-86.

Machado FS. Determinantes clínicos das complicações cardíacas pós-operatórias e de mortalidade geral em até 30 dias após cirurgia não cardíaca. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2001.

Ministério da Saúde. Boletim Informativo. Portal da Saúde. Doenças ligadas à obesidade custam R\$ 488 milhões. Brasília. 2013.

Ministério da Saúde. VIGITEL. Brasil 2013. (Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico). Brasília. 2013.

Palda VA, Detsky AS. Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1997; 127(4):313-28.

Pinho C, Grandini PC, Gualandro DM, Calderaro D, Monachini M, Caramelli I. Multicenter study of perioperative evaluation for noncardiac surgeries in Brazil (EMAPO). *Clinics (São Paulo)*. 2007; 62(1):17-22.

Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE et al.; American Heart Association, Obesity Committee of Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiopulmonary Perioperative and Critical Care, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2009; 120(1):86-95.

Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, Araujo DM, Alves ES, Lopes AA. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg*. 2006; 16(12):1645-55.

Romeo S, Maglio C, Burza MA, Pirazzi C, Sjöholm K, Jacobson P et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35(12):2613-7.

Sanni A et al. Postoperative complications in bariatric surgery using age and BMI stratification: a study using ACS-NSQIP data. *Surg Endosc*. 2014.

Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290:1906e14.

Simone EP, Madan AK, Tichansky DS, Kuhl DA, Lee MD. Comparison of two low molecular-weight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2008; 22(11):2392-95.

Sjostrom L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *International Journal of Obesity* 2008; 32:S93-S97.

The Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium Perioperative Safety in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery. *N Engl J Med*. 2009 361:445-54.

Tognolini A *et al*. Cardiac dual-source CT for the preoperative assessment of patients undergoing bariatric surgery. *Clinical Radiology* 2013; 68:e154ee163.

Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart*. 2012; 98(24):1763-77.

Vogel JA, Franklin BA, Zalesin KC, Trivax JE, Krause KR, Chengelis D *et al*. Reduction in predicted coronary heart disease risk after substantial weight reduction after bariatric surgery. *Am J Cardiol*. 2007; 99(2):222-26.

Wigfield CH, Lindsey JD, Muñoz A, Chopra PS, Edwards NM, Love RB. Is extreme obesity a risk factor for cardiac surgery? An analysis of patients with a BMI ≥ 40 . *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29(4):434-40. doi:10.1016/j.ejcts.2006.01.016.

Autoimagem e Autoestima do Obeso Mórbido

Aída R. Marcondes Franquês e Carmen Benedetti

Introdução

A tentativa de compreender o obeso e a obesidade certamente passa pelo estabelecimento de conexões relevantes entre a problemática individual e os processos sociais. Bruner propõe que se considere a mente como muito mais do que um simples processador de informações; ela também cria significados a partir da relação dialética que mantém com a cultura que a constitui e, ao mesmo tempo, é por ela constituída. Assim, a construção de significados é entendida como um mediador entre a mente e a cultura, da mesma maneira que, para Bock, a subjetividade é a síntese singular e individual que cada pessoa vai construindo conforme se desenvolve e vivencia as experiências sociais e culturais. Sendo assim, discutir a experiência de ser obeso consiste em ter acesso não apenas ao processo individual de construção do sujeito, mas às narrativas culturais que o sustentam.

Partindo do pressuposto de que qualquer discussão sobre identidade tem como ponto central a linguagem, Strauss examina a denominação distintiva pela qual se conhece uma pessoa: seu nome. O autor acredita que um nome pode revelar muita coisa, tanto de quem o deu quanto de quem o porta. Sobre aquele que recebe o nome, faz a seguinte consideração:

Se o nome revela os julgamentos de quem o fala, o que dizer da pessoa que o recebe? De que maneira ela reage a essa tentativa de fixar sua identidade de algum modo, por antecipação? Há, no caso, todo um espectro de sentimentos que vai de relativa indiferença à violenta rejeição ou à orgulhosa aceitação. [...]. A questão

não é saber se uma pessoa é ou não totalmente indiferente a seu nome, mas, sim, que pode ser evocada uma extensa gama de reações somente quanto ela pensa na sua situação diante de determinadas plateias se falar o nome que tem (Strauss, 1999:36).

Nomear, para esse autor, não é apenas indicar, é identificar um objeto como algum tipo de objeto; trata-se de colocar a coisa referida dentro de uma categoria, definindo suas fronteiras. Assim, a natureza ou essência de um objeto não reside misteriosamente dentro do próprio objeto, mas é dependente do modo pelo qual ele é definido pelo nomeador.

Muito embora Strauss não faça menção alguma sobre os apelidos, a ampliação de suas colocações para esse outro modo de denominação é tentadora. No caso específico da obesidade, é possível imaginar o que perpassa o imaginário social ao privar o obeso de seu nome e chamá-lo apenas por “gordo”. Isso sem mencionar os xingamentos dos quais muitos obesos são vítimas: rolha de poço, baleia, entre outros. Alguns mais ofensivos, outros menos, todos parecem carregar em si o estigma que acompanha a obesidade.

A criança obesa sente o estigma da obesidade desde os seus primeiros anos de vida, com consequências negativas ao seu desenvolvimento, como isolamento social, ansiedade e baixo desempenho escolar. Estudo recente realizado na Universidade do Missouri acompanhou 8.000 crianças com idades entre 6 e 9 anos. Os resultados mostraram maior sofrimento das meninas, que se sentem constrangidas e culpadas por sua condição, restringem seu círculo social e demonstram enfrentar situações de conflito, com menor autocontrole. Os autores sugerem que sejam adotadas medidas de prevenção na escola, orientação aos professores e intervenção da psicologia escolar com o objetivo de evitar ou minimizar as repercussões psicossociais deste tipo de discriminação na vida adulta.

Não há dúvida de que a obesidade produz um estigma – a literatura é farta no que diz respeito a este tópico. Faith e Allison, compilando resultados de pesquisas sobre as consequências psicossociais da obesidade, afirmam que para os obesos as oportunidades de emprego são menores. Além disso, remetem-se a estudos segundo os quais, nos EUA, os obesos completam menos anos de formação escolar, têm piores salários e menos probabilidade de contrair matrimônio.

À semelhança de outros países, o Brasil também trata com preconceito o portador de obesidade. Case e Case verificaram, em pesquisa realizada neste país, que a obesidade é um empecilho para a contratação de executivos. Segundo os autores, 70,7% dos empregadores entrevistados por eles se opunham à admissão de pessoas obesas em seu quadro de funcionários, conferindo à obesidade o sexto lugar entre os 14 principais fatores de objeção à contratação. Apenas a título de complementação, Gaspar, por meio de um estudo sobre a relação entre obesidade e trabalho, concluiu que ainda que o mercado de trabalho brasileiro pregue a inexistência de discriminação, seu discurso não reflete a realidade. Embora admita que a obesidade possa dificultar o exercício de algumas profissões (como a de bombeiro e salva-vidas), segundo a autora, existe uma diferença substancial entre reconhecer os limites do obeso e discriminá-lo pela sua condição.

O termo *estigma* foi criado pelos gregos para se referir a sinais corporais com os quais se procurava evidenciar alguma coisa de extraordinário ou ruim sobre a condição moral de quem os apresentava. Atualmente, o termo é amplamente utilizado e foi Erwing Goffman o primeiro a descrever as pré-condições estruturais do estigma, mas antes tratou de fornecer uma definição do próprio conceito.

Para Goffman, a sociedade estabelece meios para categorizar as pessoas e o total de atributos considerados comuns e naturais para os membros de cada uma dessas categorias. Segundo o autor, o estigma assinala uma discrepância específica entre a identidade social virtual e a identidade social real, entre aquilo que se deveria ser e aquilo que se é. Em razão da intolerância para com os desvios da normalidade, o estigma é, segundo o autor, um termo usado em referência a um atributo profundamente depreciativo.

Fischler chama a atenção para um aspecto interessante: segundo sua apreciação, os obesos são, por um lado, vítimas do preconceito social que os põe em situação de grande desvantagem e, por outro, são frequentemente vistos como pessoas mais amáveis, mais abertas à comunicação e à empatia que os magros; desse modo, parecem desfrutar de certo conceito favorável junto a significativa parcela da população. O autor fala na existência de um duplo estereótipo do gordo. Diz:

O primeiro é de homem roliço, extrovertido, apto às relações sociais, que gosta de parecer brincalhão, conta histórias no fim dos banquetes, sofrendo provavelmente

em seu foro íntimo, mas sem nada deixar transparecer. O segundo é bem diferente. É um doente ou um indivíduo deprimido, um egoísta desenfreado ou um irresponsável sem autocontrole. O primeiro é um gordo simpático. O segundo, um obeso que só suscita reprovação, quando não aversão (Fischler, 1995:71).

Para o autor, a classificação de um obeso na categoria positiva ou negativa resulta, sem dúvida, não de um traço particular, mas da relação entre os traços físicos e a imagem social da pessoa, como, por exemplo, sua profissão. De qualquer maneira, entende que a insatisfação com o próprio corpo é um aspecto marcante da sociedade, e que grande parte da população sonha ser magra, mas vive gorda e, aparentemente, sofre com essa contradição.

Ser alvo de apreciações estigmatizantes não é exclusividade do obeso. Não são poucos os autores que mencionam a associação entre as doenças e o estigma, referindo-se à aversão social aos desvios do desenvolvimento normal. Entretanto, a obesidade parece estar sujeita a um agravante, que consiste em ter sua origem frequentemente atribuída ao próprio obeso. Nessa perspectiva, a obesidade não seria uma doença medicamente validada que conferiria ao seu portador a possibilidade de usufruir das possíveis vantagens de ser doente. Ao contrário, seria uma condição ensejada pelo próprio obeso, que não tem força de vontade suficiente para transformá-la.

A literatura, em toda sua extensão, caracteriza a obesidade como uma doença multideterminada a que os textos psicológicos também fazem referência. A despeito disso, o senso comum situa no obeso, mais especificamente no seu descontrole, as razões de sua obesidade. Em pesquisa realizada com pessoas que tinham sido obesas, Benedetti encontrou vários relatos de situações em que elas, enquanto obesas, haviam sido vítimas de maus-tratos por parte de profissionais da área da saúde em virtude da obesidade, mostrando que também entre esses profissionais o preconceito se faz presente. De fato, parece haver uma ambivalência, por parte da sociedade como um todo, entre tomar a obesidade como uma doença crônica e tratá-la como tal ou ceder às pressões de um estigma social que lhe atribui um caráter volitivo, considerando o obeso como alguém que está nessa condição por absoluta incapacidade individual de mudar.

Pelo que verificou no conteúdo das entrevistas que realizou, a autora afirma que o obeso frequentemente não é visto como doente nem pelas pessoas com as quais

convive, nem por alguns profissionais com que se defrontam, e muitas vezes nem por si mesmo. Delgado Calvete, em um artigo bem escrito, reconhece o estigma da obesidade e a origem multifatorial da doença. No entanto, ao final de seu trabalho, afirma que as técnicas cirúrgicas terão que ser utilizadas no tratamento da obesidade até que os psicólogos consigam solucionar o problema, atribuindo à obesidade uma origem puramente psicológica.

Helman discute o papel das teorias leigas no entendimento da causalidade das doenças. Avalia que, em geral, essas teorias situam a etiologia dos problemas de saúde em um dos seguintes universos: no próprio paciente, no mundo natural, no mundo social e no mundo sobrenatural. O autor não fala especificamente sobre a obesidade, mas afirma que as doenças relacionadas com mudanças de alimentação ou comportamento frequentemente são consideradas de responsabilidade do próprio paciente. Afirma que, nesses casos, o problema de saúde é atribuído a negligência com alimentação, estilo de vida e exercícios físicos, entre outras coisas. Talvez por conta disso, Allon avalie que a obesidade frequentemente é encarada como deformidade física e aberração do comportamento e o obeso é posto em tal situação que, ao mesmo tempo que sofre discriminação, é induzido a sentir-se merecedor dela e a aceitá-la como justa. Delgado Calvete concorda com a autora.

O exagero alimentar incorporado ao suposto comportamento negligente do obeso parece conferir a ele duas outras características: a de ser descontrolado e a de ser de mau gosto.

No que se refere à primeira, parece haver um conjunto de crenças e valores que permeiam a construção do significado da obesidade – com os quais a própria psicologia concorda –, que entende o adoecimento como fruto do descontrole do indivíduo na relação que este estabelece com o meio em que está inserido. Ogden faz um estudo aprofundado das teorias psicológicas e suas diferentes posições em relação ao problema dos distúrbios alimentares, entre eles a hiperfagia. A autora acredita que as mudanças na natureza das teorias a respeito do tema, ocorridas ao longo do último século, refletem uma transformação no conceito que se faz do objeto dessas teorias, o indivíduo. Segundo aponta, a partir da década de 1970, das teorias psicológicas emergiu um novo indivíduo. Antes visto como alguém que simplesmente reagia ao ambiente ou com ele interagia, agora passa a ser apresentado como alguém cujo

comportamento é produto do autocontrole. O estresse passa, então, a ser discutido do ponto de vista da capacidade de controlar as reações individuais, e os riscos para a saúde já não são vistos como fenômenos externos nem como meras resultantes da interação do indivíduo com o meio, mas como consequência do seu autocontrole. Nas teorias sobre comportamento alimentar, esse novo modelo constrói um indivíduo caracterizado pela ausência ou pela existência de autocontrole em relação à ingestão de alimentos. Comer demais, nesse caso, é visto como uma falha desse mecanismo, e fazer dieta representa um veículo para o autocontrole.

Em estudo realizado com obesos mórbidos, Santos, Peres e Benez demonstraram que os sujeitos pesquisados apresentavam dificuldades na contenção de impulsos, tendiam a imaturidade, passividade, dependência e insegurança. Buscavam na fantasia as satisfações que não alcançavam na realidade e tinham uma imagem corporal permeada por sentimentos de inadequação, inferioridade, descontentamento, baixa autoestima e inibição.

No que tange à segunda característica, é de mau gosto ser obeso. Classificado assim, o obeso deve ser repudiado. De acordo com Landowski e Fiorin, o gosto não é uma realidade abstrata que se situa em uma esfera intelectual reservada a um pequeno número de especialistas. Ao contrário, é parte dos fenômenos mais óbvios da prática cotidiana, sendo experimentado, partilhado, discutido por todas as partes e dando lugar a classificações, prescrições, julgamentos e confrontações inesgotáveis. Ainda que os critérios para se gostar disso ou daquilo variem de acordo com a época e com o lugar, o bom gosto situa-se no domínio da justa medida, no limite equitativo entre a falta e o excesso. Assim explicam:

Maquilar-se excessivamente, usar muitas joias, tecidos brilhantes, penteados muito grandes, falar muito alto, ostentar carros, celulares etc. é da ordem do excessivo e, por conseguinte, da ordem da vulgaridade. [...] Da mesma forma, as refeições excessivamente copiosas, o comer demais são vistos como da ordem do excessivo. No âmbito da culinária, a qualidade predomina sobre a quantidade, a apresentação dos pratos prepondera sobre o excesso, deve-se comer pouco. [...] A magreza saudável é muito mais chique (Landowski e Fiorin, 1997:23).

Se comer demais é característica condenável, não é de se estranhar que o obeso seja depreciado, uma vez que seu corpo parece denunciar, o tempo todo, aquilo que ele

come, ou que se supõe que ele coma. Apesar de ser reconhecida consensualmente a ideia de que a obesidade não é apenas fruto da ingestão alimentar abusiva, não há dúvida de que o discurso leigo e, infelizmente, não só ele, atribui ao obeso a responsabilidade pelo seu peso excessivo e trata, de modo discriminado, aquele que ele acredita comer demais.

Neste momento cabe perguntar: diante de tudo que foi exposto, que avaliação faz o obeso de si mesmo e, mais particularmente, de seu próprio corpo?

Segundo Jovanovic *et al.*, a avaliação do próprio corpo, as cognições e os sentimentos sobre ele derivam, por um lado, do desenvolvimento cognitivo e emocional do indivíduo e, por outro, da socialização, da reação dos outros ao seu corpo. Portanto, a imagem corporal ao mesmo tempo que é fruto da relação do indivíduo com o contexto social e de seu desenvolvimento cognitivo e emocional, contribui para ambos os processos. Em outras palavras, o que se sente e se pensa a respeito do nosso corpo influencia as relações sociais e é influenciado por elas, não havendo dúvida de que a condição física a que o obeso está sujeito e suas consequentes avaliações sociais negativas repercutem no desenvolvimento de uma autoimagem negativa.

Para Gardner, a imagem corporal é um importante componente do complexo mecanismo de identidade pessoal. Define-a como “a figura mental que se tem das medidas, dos contornos e da forma do nosso corpo”. Considera que o componente subjetivo da imagem corporal se refere à satisfação de uma pessoa com seu tamanho corporal ou partes específicas do seu corpo. Cash afirma que a imagem corporal refere-se à experiência psicológica de alguém sobre a aparência e o funcionamento do seu corpo. Para o autor, o descontentamento relacionado com o peso, que muitas vezes leva a uma imagem corporal negativa, advém de uma ênfase cultural na magreza e estigma social da obesidade. Muitos estudos sobre imagem corporal mostram a forte influência dos fatores socioculturais, trazendo prejuízos relacionados com a insatisfação, depreciação, distorção e preocupação com a autoimagem. Vários autores mencionam a Teoria do Descontentamento Normativo, que sustenta a ideia de que a insatisfação com o próprio corpo parece estar relacionada com as exigências sociais e culturais de aparência e magreza.

Bandura afirma que as pessoas trazem consigo um autoconceito positivo ou negativo e atuam em função dele. O que a pessoa pensa sobre si mesma reflete o grau de

satisfação que extraí de sua vida e das atividades que realiza, sendo esse um fator de risco ou de suporte para sua saúde mental.

Benedetti encontrou a vergonha do próprio corpo como um traço comum aos obesos que entrevistou. Pesa *et al.* relacionaram a baixa autoestima com uma apreciação negativa de seus corpos entre adolescentes obesas. De acordo com Stepke, alguns obesos acham que seu próprio corpo é vergonhoso e grotesco e que os outros os olham com desprezo e hostilidade. Estudando a população brasileira, Almeida *et al.* encontraram nas mulheres obesas do Brasil desenhos da figura humana com indicadores de inferioridade, descontentamento e preocupação com o corpo e com a beleza. Benedetti observou, também na população brasileira obesa, um prejuízo na inserção social pelo receio que essas pessoas têm de exporem seus corpos e serem condenadas por ele.

Por fim, Hill e Williams informam serem características marcantes da obesidade a insatisfação com o próprio corpo (no que se refere a peso, forma e aparência) e, por via de consequência, a baixa autoestima.

Estudos demonstram que a autoimagem do obeso frequentemente apresenta distorções. Kakeshita e Almeida concluíram em um estudo que a maioria das mulheres eutróficas ou com sobrepeso (87%) superestimaram seu tamanho corporal, enquanto mulheres obesas e homens (73%), independentemente do índice de massa corporal (IMC), subestimaram seu tamanho corporal.

Alguns fatores podem atuar predispondo uma pessoa obesa a desenvolver um transtorno de imagem corporal. De acordo com Slade, a imagem corporal pode ser influenciada por vários fatores, como a idade do início da obesidade, a existência de transtorno emocional, a flutuação do peso, a influência social (pela avaliação negativa ou depreciativa que recebe) e outros. Esses estudos confirmam a influência dos aspectos socioculturais no desenvolvimento da autoimagem corporal e dos transtornos ligados a ela.

Se o corpo é avaliado de modo tão negativo, é compreensivo o empenho constante por parte do obeso para encontrar táticas capazes de esconder ou modificar as diferenças, na busca de aceitação em ambientes sociais – o que, segundo Radley, é uma atitude comum aos portadores de doenças acompanhadas por estigma.

Helman avalia que em todas as sociedades o corpo humano tem uma realidade

“social” e uma física, e que a forma, o tamanho e os adornos do corpo são capazes de informar a posição de uma pessoa em determinada sociedade. O autor avalia que as mudanças artificiais na forma, no tamanho e na superfície do corpo, praticadas em todo o mundo, também podem ter uma função social. Entre as diversas maneiras de automutilação ou alteração utilizadas na sociedade ocidental, o autor inclui aquelas praticadas, especialmente, pelas mulheres para enquadrar-se em padrões de beleza culturalmente definidos, por exemplo, os vários tipos de regime alimentar para reduzir o peso até atingir dimensões “atraentes”.

Em pesquisa realizada com indivíduos que haviam emagrecido graças à submissão à cirurgia de gastroplastia, Benedetti encontrou como principal fator motivacional para a escolha pelo tratamento cirúrgico o desejo de ser normal, ser visto como normal e se sentir como tal no contato com o mundo social. Goffman prevê, em seus estudos, que a pessoa estigmatizada possa procurar corrigir diretamente o que considera a base objetiva de seu defeito e avalia que “neste caso, o que ocorre não é a aquisição de um *status* completamente normal, mas uma transformação do ego: alguém que tinha um defeito particular se transforma em alguém que tem provas de tê-lo corrigido”. O autor chama a atenção para os extremos a que os estigmatizados frequentemente chegam e, portanto, a angústia da situação que os leva a tomar tais atitudes. No caso específico da cirurgia da obesidade, é interessante notar que é justamente a partição do estômago normal – com a inserção de um anel de contenção ao seu redor que, servindo de obstáculo à ingestão abusiva de alimentos e contrariando a própria vontade do indivíduo – que aproxima o obeso da normalidade.

Franques avalia que as pessoas muito obesas frequentemente carregam consigo um histórico de vários tipos de tratamento, desde os mais ortodoxos até os mais absurdos. Corroborando as ideias de Goffman, a autora informa que, para essas pessoas, tudo que prometa emagrecimento é aceito sem o menor temor em relação aos efeitos negativos que possa causar. Em suas palavras: “o importante é emagrecer, não importa como”.

Segundo Adami *et al.*, é a profunda insatisfação com o próprio corpo que leva, frequentemente, os obesos a tentarem perder peso. Para essas pessoas, vítimas de preconceito e impedidas de realizar atos que fazem parte da rotina diária dos outros, o emagrecimento tem caráter de salvação. Assim, uma vez que a ineficácia dos tratamentos clínicos para os casos de obesidade mórbida já está bem documentada e

experimentada pelo paciente, é de se supor que a possibilidade de alcançar emagrecimento mediante cirurgia desperte no paciente expectativas das mais diversas ordens, em um otimismo que frequentemente o faz esperar do procedimento muito mais do que este de fato pode oferecer.

Rabner *et al.* entendem que são comuns as expectativas irrealistas quanto aos efeitos do emagrecimento sobre a qualidade de vida, especialmente no que se refere à qualidade da atividade sexual, à capacidade de fazer e manter amigos e à aceitação no ambiente de trabalho; devido ao seu teor irrealista, na maioria das vezes essas expectativas não são satisfeitas de modo integral.

Terra (1997) concorda com essas ideias. Para ele, o fato de a obesidade acarretar prejuízos para a qualidade de vida em muitos aspectos leva à excessiva valorização de qualquer expectativa de melhora, com maior risco de decepção após o emagrecimento. No entanto, o autor também entende que são justamente essas expectativas que motivam o paciente a procurar tratamento para a obesidade. Segundo sua apreciação, esses pacientes não são representativos do conjunto das obesidades mórbidas, mas são previamente selecionados graças à capacidade que têm de entrever um futuro diferente e de tomar uma decisão baseada na esperança de melhorar a qualidade de vida e mesmo de mudar radicalmente de vida (Rabner, 1993).

Como ter boa autoimagem e boa autoestima, se constantemente o obeso é discriminado, recriminado e excluído? Zottis e Labronici reafirmam a grande dificuldade do obeso em manter a imagem corporal e a autoestima positivas, diante de tanta discriminação e preconceito.

Segundo Schultz, citado em Brunner e Suddarth, os seres humanos têm necessidades interpessoais de inclusão, controle e afeição. O ser humano necessita, emocionalmente, de amor, identidade, confiança, autonomia, autoestima, reconhecimento e segurança. De acordo com o autor, quando essas necessidades não são preenchidas, podem desencadear sentimentos e comportamentos negativos como ansiedade, raiva e dúvida de si, tão frequentemente encontrados em pessoas portadoras de obesidade.

Todos aqueles que estudam a obesidade, trabalham ou convivem com o obeso sabem que não são apenas das consequências clínicas da obesidade que o obeso

padece. Ser obeso no mundo de hoje é estar em “desvantagem social” em relação àqueles que se encontram dentro de um padrão estético de magreza e beleza, impostos pela sociedade.

Com o emagrecimento (ou mesmo durante), a primeira grande mudança que se estabelece é em relação à autoestima. Vários trabalhos realizados com pacientes obesos submetidos à gastroplastia confirmam o que se percebe no convívio com esses pacientes. Vários autores relatam grande melhora quanto a autoestima, condições físicas, relações interpessoais, resgate da autonomia, disposição ao trabalho, melhora de distúrbios relacionados com a imagem corporal, da libido, enfim, melhora da qualidade de vida em geral, evidenciando os benefícios da perda de peso na vida daqueles que sofriam dos “males” causados pela obesidade.

Bibliografia recomendada

- Adami G, Gandolfo P, Meneghelli A, Scopinaro N. Food and weight: related attitudes in obese persons: a longitudinal study over two years following biliopancreatic diversion. *J Psychosom Res*. 2002; 41(1):31-8.
- Allon N. Self-perceptions of the sigma of overweight in relationship to weight-loss patterns. *Am J Clin Nutr*. 1979 Feb;32(2):470-80.
- Almeida GAN, Loureiro SR, Santos JE. A imagem corporal de mulheres morbidamente obesas avaliada através do desenho da figura humana. *Psicologia: reflexão e crítica*. 2002; 15(2):283-92.
- Bandura A, Locke EA. Negative self-efficacy and goal effects revisited. *J App Psychol*. 2003 Fev;88(1):87-99.
- Bandura A, Caprara GV, Barbaranelli C, Gerbino M, Pastorelli C. Role of affective self-regulatory efficacy in diverse spheres of psychosocial functioning. *Child Dev*. 2003 May-Jun;74(3):769-82.
- Benedetti C. De obeso a magro: a trajetória psicológica. São Paulo. Votor. 2003. 134 p.
- Bock AMB. Psicologias: uma introdução ao estudo de Psicologia. São Paulo. Saraiva 2001.
- Bruner J. Atos de significação. Tradução de Sandra Costa. Porto Alegre. Artes Médicas. 1997. 130 p.
- Case T, Case S. A contratação, a demissão e a carreira do executivo brasileiro. 1997. Disponível em: <http://www.catho.com.br/pesquisa>. Acesso em 23/02/01.
- Cash TF. Body-image attitudes among obese enrollees in a commercial weight-loss

- program. *Percept Mot Skills*. 1993 Dec;77(3 Pt 2):1099-103.
- Cash TF, Wood KC, Phelps KD, Boyd K. New assessments of weightrelated body image derived from extant instruments. *Percept Mod Skills*. 1991 Aug;73(1):235-41.
- Cash TF, Green GK. Body weight and body image among college women: perception cognition, and affect. *J Pers Assess*. 1986 Summwe;50(2):290-301.
- Cordás TA. Participação do psiquiatra e do psicólogo na fase perioperatória: participação do psiquiatra. In: Garrido Jr. AB, editor. *Cirurgia da obesidade*. São Paulo. Atheneu. 2002. p. 71-74.
- Delgado Calvete D, Morales Gorría MJ, Maruri Chimenos I, Rodríguez del Toro C Benavente Martín JL, Núñez Bahamonte S. [Eating behavior, body attitudes and psychopathology in morbid obesity]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002 Nov-Dec;30(6):376-81.
- Demarest J, Langer E. Perception of body shape by underweight, average, and overweight men and women. *Perceptual and Motor Skills*. 1996; 83(2):569-70.
- Faith MS, Allison DB. Assessment of psychological status among obese persons. In Thompson JK. *Body image, eating disorders, and obesity: an integrative guide for assessment and treatment*. Washington. American Psychological Association. 1997. p. 518-20.
- Fischler C. *Obeso benigno, obeso maligno*. In: Sant'anna, DB. *Políticas do corpo*. São Paulo. Estação Liberdade. 1995.
- Franques ARM. Participação do psiquiatra e do psicólogo na fase perioperatória: participação do psicólogo. In: Garrido Jr. AB, editor. *Cirurgia da obesidade*. São Paulo. Atheneu. 2002. p. 75-9.
- Gallo AM, Breitmayer BJ, Knalf KA, Zoeller LH. Stigma in childhood chronic illness: a well sibling perspective. *Pediatric Nursing*. 1991; 17(1):21-5.
- Gardner RM. Weight status and the perception of body image in men. *Psychol Res Behav Manag*. 2014 25;7:175-84.
- Gaspar FMP. *Obesidade e trabalho: histórias de preconceito e reconhecimento vividas por trabalhadores obesos*. São Paulo. Votor. 2003. 136 p.
- Goffman E. *Estigma: notas sobre a manipulação da identidade deteriorada*. 4^a ed. Rio de Janeiro. Zahar. 1963. 158 p.
- Helman CG. *Cultura, saúde e doença*. 4^a ed. Porto Alegre. Artes Médicas. 2003.
- Hill AJ, Williams SJ. Psychological health in a non-clinical sample of obese women. *Int J Obes Metab Disord*. 1998; 22(6):578-83.
- Jovanovic J, Lerner RM, Lerner JV. Objective and subjective attractiveness and early adolescent. *J Adolesc*. 1989 Jun;12(2):225-9.
- Kakeshita IS, de Souza Almeida S. [Relationship between body mass index and sel-

- perception among university students]. Rev Saude Publica. 2006 Jun;40(3):497-504.
- Landowski E, Fiorin JL, editores. O gosto da gente, o gosto das coisas: abordagens semiótica. São Paulo. Educ. 1997. 272 p.
- Leonhard ML, Barry NJ. Body image and obesity: Effects of gender and weight on perceptual measures of body image. Addictive Behaviors. 1998; 23(1):31-4.
- Ogden J. Diet as a vehicle of self-control. In: Yardley L. Material discourses of health and illness. London. Routledge. 1997.
- Pesa JA, Syre TR, Jones E. Psychosocial differences associated with body weight among female adolescents: the importance of body image. J Adolesc Health. 2000; 26(5):330-37.
- Rabner JG, Greenstein RJ. Obesity surgery: expectation and reality. Int J Obes. 1999 Dec;15(12):841-5. PubMed PMID: 1794926.
- Rabner JG, Dalton S, Greenstein RJ. Obesity surgery: dietary and psychosocial expectations and reality. Mt Sinai J Med. 1993 Sep;60(4):305-10.
- Radley A. Worlds of illness: biographical and cultural perspectives on health and disease. London: Routledge. 1995, 205 p.
- Rosen JC. Improving body image in obesity. In: Thompson JK. Body image, eating disorders, and obesity: an integrative guide for assessment and treatment. Washington. American Psychological Association. 1997.
- Santos Silva DA, Nahas MV, de Souza TF, Del Duca GF, Peres KG. Prevalence and associated factors with body image dissatisfaction among adults in southern Brazil: a population-based study. Body Image. 2011 Sep;8(4):427-31.
- Schilder P. A imagem do corpo: as energias construtivas da psique. São Paulo. Martins Fontes. 1994.
- Slade PD. Body image in anorexia nervosa. British Journal of Psychiatry. 1988 153:20-2.
- Smeltzer SC, Bare BG. Brunner e Suddarth Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica: 2 volumes. Editora Guanabara, 12^a edição.
- Sobal J. Group dieting, the stigma of obesity, and overweight adolescents: contributions of Natalie Allon to the sociology of obesity. In: Marriage & Family Review. 1984; 7(1/2).
- Stepke FL. Obesidad y conduta alimentaria: aspectos diagnósticos y psicométricos Acta Psiquiatr Psicol Am Lat. 1992; 32(2):113-38.
- Strauss AL. Espelhos e máscaras: a busca de identidade. Tradução de Geraldo Gerso de Souza. São Paulo. EDUSP. 1999. 177 p.
- Terra JL. Le point de vue du psychiatre sur le traitement de l'obésité morbide par gastroplastie. Ann Chir. 1997; 51(2):177-82.

Zottis C, Labronici LM. O corpo obeso e a percepção de si. *Cogitare Enferm*. 2002; 7(2):21-9.

Avaliação Psiquiátrica do Paciente Obeso

Júlia N. Fandiño, Bruno Nazar e Marcelo Papelbaum

Introdução

A obesidade e os transtornos mentais são condições bastante frequentes e extensamente estudadas de modo isolado. Contudo, a associação entre esses diagnósticos ainda se encontra em fase de estudo e muito se especula com relação à natureza dessa sobreposição. A investigação mais sistemática e com recursos metodológicos mais consistentes dos aspectos psiquiátricos e psicossociais relacionados com a obesidade é mais recente. Durante muitos anos a obesidade foi considerada apenas um reflexo de problemas psicológicos dos indivíduos, e ainda na década de 1950 acreditava-se que pessoas obesas apresentassem um tipo específico de personalidade. Esses achados não foram confirmados ao longo dos últimos anos. Contudo, estudos recentes têm demonstrado uma prevalência aumentada de comorbidades psiquiátricas tanto em amostras clínicas quanto em amostras de indivíduos obesos da comunidade. A quantidade crescente de estudos epidemiológicos deixou claro que essa associação não se limitava apenas aos pacientes obesos que procuravam tratamento específico para perda de peso, e que pessoas obesas, de modo geral, apresentam prevalência aumentada de transtornos psiquiátricos.

Com o aumento mundial da prevalência da obesidade e com os resultados modestos relativos aos tratamentos conservadores para perda de peso em pacientes com obesidade grave, a indicação para a cirurgia bariátrica (CB) tem crescido de modo considerável. Em razão da prevalência elevada de transtornos psiquiátricos em pacientes obesos e da diversidade de fatores envolvidos na gênese da obesidade, cada vez mais os profissionais da área de saúde mental estão sendo requisitados para

participar das equipes multiprofissionais voltadas ao tratamento específico da obesidade e de suas comorbidades. Com isso, a avaliação psiquiátrica e/ou psicológica passou a fazer parte das rotinas pré- e pós-operatórias das equipes de CB.

Obesidade grave e comorbidades psiquiátricas

Diversos estudos com candidatos à CB demonstraram prevalências aumentadas de transtornos psiquiátricos de maneira geral. Cohn avaliou 90 pacientes candidatos à CB e constataram que 64% apresentavam alguma psicopatologia associada. Desses pacientes, 41% apresentavam sintomas depressivos moderados a graves, 11% apresentavam história passada de abuso de álcool e outras substâncias, e 10% apresentavam outros diagnósticos que incluíam transtorno bipolar, transtorno de pânico com e sem agorafobia e abuso de *Cannabis*. Outro estudo semelhante encontrou que dos 90 pacientes avaliados antes da realização da cirurgia, 56 apresentavam 1 diagnóstico psiquiátrico, 22 apresentavam 2 diagnósticos psiquiátricos, e 6 pacientes apresentavam 3 ou mais diagnósticos. Nesse estudo a combinação mais frequente dos diagnósticos foi de transtorno depressivo, transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) ou dependência de substâncias psicoativas (história passada). De maneira geral, os estudos recentes com obesos grau 3 candidatos à CB têm demonstrado prevalências elevadas de transtornos do humor, transtornos ansiosos, baixa autoestima e pior qualidade de vida quando comparados a controles com peso normal.

Em termos de transtornos alimentares (TA), o diagnóstico mais frequente nesta população é o TCAP. A prevalência do TCAP parece crescer em função do índice de massa corporal (IMC) dos pacientes e pode chegar a 30% dos obesos que procuram tratamento para perda de peso quando comparada à prevalência de 8% nos obesos da comunidade. Grucza *et al.* confirmaram a forte associação entre TCAP e categoria de peso. Aproximadamente 70% dos indivíduos com compulsão alimentar apresentavam IMC acima de 30 kg/m², enquanto 30% dos indivíduos sem TCAP apresentavam obesidade. Um estudo brasileiro evidenciou que 56,7% dos obesos candidatos à CB apresentavam TCAP; destes, 25,4% dos pacientes preenchiam critérios para TCAI moderado e 31,3% para grave. Em termos psicológicos, pacientes com TCAI apresentam autoestima mais baixa, preocupação excessiva com peso e forma corporal e índices maiores de psicopatologia associada.

Quando se avalia a imagem corporal em obesos graves que procuram tratamento cirúrgico para obesidade, encontra-se um comprometimento significativo com aumento da preocupação e da insatisfação com a própria imagem. Diversos fatores parecem interferir nessa autoavaliação negativa, tais como gênero, peso e história de início precoce da obesidade. Além destas características gerais, fatores psíquicos como a existência do TCAP, sintomas depressivos, autoestima baixa e traços específicos de personalidade também estão associados a maior insatisfação e preocupação com a imagem corporal. Rosenberger *et al.* avaliaram a correlação de nove variáveis (obesidade precoce, raça, IMC, compulsão alimentar, depressão, autoestima, vergonha, perfeccionismo, comentários depreciativos na infância) e a insatisfação com a imagem corporal em mulheres candidatas à CB e encontraram apenas 3 das variáveis estudadas (depressão, baixa autoestima e perfeccionismo) associadas à insatisfação com a imagem corporal. Outro estudo (Horcajadas *et al.*) avaliou 210 pacientes com obesidade grave em tratamento clínico e cirúrgico para perda de peso, divididos em 2 grupos, com e sem TCAP. Foi encontrada uma associação entre existência do TA e níveis elevados de insatisfação corporal, de preocupação excessiva com o peso, forma corporal e com a alimentação, independente do IMC dos pacientes. Em pacientes com obesidade grave candidatos à CB, o peso e o IMC não parecem ser as únicas variáveis responsáveis pelo comprometimento da imagem corporal.

Impacto das comorbidades psiquiátricas na evolução pós-operatória

As repercussões da existência de um transtorno psiquiátrico na evolução pós-operatória da CB ainda não estão completamente estabelecidas e os resultados dos estudos longitudinais permanecem controversos. As diferenças metodológicas existentes entre os estudos que tiveram como objetivo avaliar as repercussões de morbidades psiquiátricas após longo prazo torna ainda mais difícil uma conclusão sobre o assunto.

Em geral, os estudos a longo prazo têm demonstrado uma redução significativa da psicopatologia associada após a realização da CB, independentemente da técnica cirúrgica utilizada. Comparando pacientes obesos após 25 anos de pós-operatório de CB com pacientes obesos da população geral, um estudo longitudinal não encontrou diferenças significativas na avaliação da saúde mental de ambos os grupos. Além disso,

o grupo de pacientes que havia realizado a CB apresentava redução importante dos sintomas ansiosos e depressivos em comparação com os resultados da avaliação no período pré-operatório. Outro estudo realizado por Powers *et al.* demonstrou que a existência de um diagnóstico psiquiátrico no pré-operatório não apresentava associação estatisticamente significativa a perda de peso e saúde mental dos pacientes no pós-operatório. Em uma revisão sistemática que avaliou a influência de variáveis psicossociais na perda de peso e na evolução da saúde mental a longo prazo, após realização da CB, a ocorrência de uma comorbidade psiquiátrica não foi considerada fator preditivo negativo para perda de peso. Entretanto, nessa revisão, a gravidade e a cronicidade dos sintomas psiquiátricos foram consideradas fatores de pior prognóstico para evolução pós-operatória, já que estavam associadas a uma adaptação comportamental mais difícil e, portanto, à pior perda de peso.

Com relação à psicopatologia alimentar, Malone e Alger-Mayert compararam, após 1 ano de evolução pós-operatória, um grupo de pacientes com e sem o diagnóstico de TCAP antes da realização da derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR). Ambos os grupos apresentaram perda significativa de peso, melhora na qualidade de vida e redução nas escalas de avaliação de sintomas depressivos e de compulsão alimentar. Por outro lado, outros estudos demonstraram que as perturbações alimentares podem persistir no pós-operatório e, eventualmente, se não tratadas, interferir na perda de peso.

Burgmer *et al.* avaliaram a influência do comportamento alimentar na perda de peso a longo prazo após a CB e relataram que, apesar de os pacientes com TCAP antes da CB não apresentarem diferenças na perda de peso quando comparados com os pacientes sem TCAP, a não remissão do comportamento alimentar perturbado ou o surgimento deste no pós-operatório seria responsável por menor perda de peso. Vale ressaltar que transtornos psiquiátricos de maneira geral e transtornos alimentares, como demonstrados por inúmeros relatos de casos, podem surgir no pós-operatório sem história prévia e merecem atenção especial e tratamento específico.

Vários estudos com candidatos à CB relataram que após perda de peso, a autoavaliação da imagem corporal melhorou de modo tão significativo que não diferiu dos pacientes-controle com peso normal. Contudo, a perda de peso após a CB parece ser responsável pelo incremento de apenas alguns aspectos da imagem corporal e não

do conceito como um todo. Além disso, a quantidade de peso perdido parece ter valor incerto na melhora da percepção da imagem corporal. Um estudo realizado por Kinzl *et al.* demonstrou que os pacientes que estavam satisfeitos com sua aparência física no pós-operatório de CB apresentavam menor perda de peso quando comparados com os insatisfeitos. No estudo dos pacientes que obtiveram perda de peso importante, 70% relataram consequências negativas para aparência física e para satisfação com a própria imagem. Apesar de a CB ser responsável por melhora importante dos parâmetros clínicos e por perda de peso satisfatória, o excesso e a rapidez da perda de peso estão associados a aumento das dobras do corpo, abdome em amental e flacidez mamária. As alterações corporais pós-operatórias parecem ser responsáveis pela manutenção da insatisfação com a imagem corporal e pela maior procura por cirurgia plástica. Outros fatores, que não o IMC, como citado anteriormente, também interferem na avaliação da imagem corporal em obesos graves. Importante redução da insatisfação, preocupação e distorção com a imagem corporal em candidatos à CB têm sido associada à redução da TCAP e dos sintomas psíquicos relacionados com este TA, independentemente da perda de peso e da redução do IMC. Alguns aspectos da imagem corporal representam uma experiência psicológica subjetiva independente do peso e, provavelmente, não é afetada por suas alterações.

Avaliação psiquiátrica

As avaliações psiquiátrica e/ou psicológica são fundamentalmente clínicas, mas podem ser auxiliadas pelo uso de testes psicológicos e entrevistas psiquiátricas estruturadas. As avaliações podem ser feitas em consultas individuais ou em grupo. Adicionalmente, é comum que as equipes multiprofissionais tenham reuniões mensais com a participação dos profissionais envolvidos na CB, dos candidatos à CB e com a participação dos pacientes que já realizaram o procedimento para perda de peso. Essa é uma boa maneira de trocar experiências e esclarecer dúvidas em relação a todo o processo cirúrgico e à evolução pós-operatória.

Nesta avaliação psíquica pré-operatória deve-se incluir um rastreamento dos transtornos psiquiátricos atuais e passados, visto que a existência de comorbidades psiquiátricas pode influenciar a procura por assistência, interferir na adesão ao tratamento e dificultar uma resposta positiva às intervenções terapêuticas. No entanto,

essa avaliação não deve ficar restrita a este tipo de investigação. Um dos objetivos da avaliação psiquiátrica é avaliar, também, a capacidade psicológica do paciente para suportar as modificações comportamentais impostas pela cirurgia, assim como a avaliação de qualquer situação que possa interferir na evolução da CB. Durante a avaliação deve ficar claro que o paciente comprehende todo o processo cirúrgico e a evolução pós-operatória, e que ele está apto e motivado a enfrentar todas as modificações em sua rotina de vida necessárias a uma boa evolução, como adesão às orientações nutricionais e às consultas com os profissionais da equipe, uso regular de suplementos alimentares, prática de exercícios físicos e mudanças no comportamento alimentar. Adicionalmente, durante a entrevista, devem-se avaliar e ponderar os riscos e os benefícios da realização do procedimento cirúrgico com o paciente e aproveitar a oportunidade para esclarecimento de dúvidas e orientações gerais. Segundo a American Society for Bariatric Surgery, alguns aspectos relevantes não devem faltar na avaliação psíquica pré-operatória, como:

- Avaliação comportamental (histórico de tratamentos para perda de peso, comportamento alimentar atual, atividade física, uso de substâncias psicoativas, comportamentos de risco e traços disfuncionais de personalidade)
- Avaliação cognitiva/emocional (avaliação cognitiva, modulação emocional, psicopatologia, gravidade e cronicidade dos sintomas psiquiátricos, comportamentos autoagressivos e tentativas de suicídio, uso de psicotrópicos)
- Avaliação do impacto da CB nos sintomas (resolução ou exacerbação)
- Situação atual de vida (avaliação do estilo de vida, da situação familiar, suporte social, apoio familiar e possíveis “sabotadores”, fatores estressores e o melhor momento para realização da CB)
- Motivação e expectativas.

As avaliações psiquiátrica e/ou psicológica fazem parte da rotina da maioria das equipes multiprofissionais de CB e são sugeridas por vários consensos, como o Consenso Brasileiro Multissocietário em CB. Esse consenso sugere que o preparo dos candidatos à CB seja feito de maneira cuidadosa, por uma equipe multiprofissional, e inclui avaliações clínica, cirúrgica, nutricional, psiquiátrica e psicológica. Recomenda-se que o acompanhamento pela equipe multiprofissional seja feito também ao longo do pós-operatório e inclua monitoramento do comportamento e do funcionamento

psicológico a curtos e longo prazos.

► Avaliação cognitiva

A avaliação neurocognitiva de pacientes candidatos à CB não é realizada de rotina. Entretanto, em virtude de algumas dúvidas referentes ao risco de déficits nessa esfera poderem surgir ocasionadas pelo procedimento, a avaliação cognitiva pré-operatória torna-se importante. Sabe-se que a obesidade ocasiona disfunção neurocognitiva por si só, especialmente no funcionamento dos sistemas motivacionais e de recompensa do cérebro, à semelhança de vulnerabilidades e disfunções cerebrais observadas em pacientes dependentes químicos. Corroborando essa hipótese, existem evidências de que a obesidade é um fator de risco independente para desenvolvimento de doença de Alzheimer, atrofia de lobo temporal e doença de substância branca cerebral. Além disso, alguns estudos já demonstraram que a obesidade ocasiona déficits neuropsicológicos, independentemente da existência de comorbidade psiquiátrica ou de comorbidades clínicas como hipertensão (HA), diabetes e apneia do sono. Um estudo que avaliou a capacidade neuropsicológica de uma amostra de obesos candidatos à CB mostrou que quase metade dos pacientes apresentava déficits neuropsicológicos, sendo que 21% dos participantes tiveram um desempenho muito prejudicado na avaliação da flexibilidade cognitiva (teste de trilhas B) e a quase totalidade dos pacientes apresentou prejuízo na capacidade de resolução de problemas (teste das categorias). Apesar de as evidências sugerirem a existência de um déficit cognitivo relativo à obesidade, não existe qualquer evidência para responder se o pós-operatório da CB em um paciente que esteja seguindo todas as orientações e mantendo um bom controle metabólico provoca déficits neuropsicológicos, ainda que sutis. Entretanto, sabe-se que pacientes com baixa adesão aos cuidados metabólico-nutricionais no pós-operatório podem desenvolver transtornos neurocognitivos como a encefalopatia de Wernicke.

O transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) cursa com alterações cognitivas e frequentemente não é diagnosticado, podendo ser confundido com um déficit adquirido no pós-operatório. O TDAH é caracterizado por sintomas que expressam variados graus de desatenção, inquietação e impulsividade, e os pacientes comumente são percebidos como “desorganizados” ou “impersistentes” em suas atividades. A prevalência de TDAH em portadores de TA e em pacientes obesos é

maior que na população sem essas condições, especialmente em pacientes portadores de sintomas alimentares que expressam impulsividades como a compulsão alimentar e a purgação. As taxas de TDAH em pacientes obesos variam de 21 a 60%. Apesar de não existirem estudos específicos sobre TDAH em pacientes candidatos à CB, alguns trabalhos apontam que os pacientes com maior dificuldade em seguir o tratamento clínico e refratário a este podem ser portadores desse transtorno. Portanto, pacientes candidatos à CB devem ser avaliados rotineiramente para verificação da ocorrência de TDAH.

Contraindicações psiquiátricas

Não há, até este momento, confirmação sobre fatores preditivos de bom ou mau prognóstico em relação às variáveis relacionadas com os transtornos mentais na evolução da CB. Por isso, não existe consenso na literatura sobre os critérios de exclusão ou de contraindicação psiquiátrica para realização da CB. De modo geral, nenhum transtorno psiquiátrico pode ser considerado contraindicação absoluta para realização das CB. Cabe a cada equipe multiprofissional, por intermédio de sua experiência clínica, aliada aos conhecimentos científicos, avaliar se o paciente encontra-se apto a participar do tratamento cirúrgico para obesidade. As contraindicações devem ser baseadas na capacidade que cada paciente tem de compreender o processo a que será submetido e na capacidade de adesão ao tratamento a longo prazo, e não somente pela existência ou não de um transtorno psiquiátrico. Quadros psiquiátricos graves devem ser tratados antes da realização do procedimento cirúrgico e, após remissão ou estabilização dos sintomas, o paciente poderá ser liberado para a CB. Transtornos nos quais os sintomas psiquiátricos são leves ou moderados poderão aguardar a realização da cirurgia para o início do tratamento. Contudo, há situações em que se recomenda que a cirurgia seja postergada ou até contraindicada por tornarem o consentimento informado um risco ou por aumentarem a chance de complicações clínicas, como quadros demenciais, quadros que cursem com déficits cognitivos, retardo mental grave, falta de suporte familiar/social e abuso e/ou dependência de substâncias psicoativas. Qualquer situação que afete a compreensão do processo cirúrgico e a cooperação com os cuidados pós-operatórios deve ser considerada uma contraindicação.

Considerações finais

Sabe-se que pacientes obesos graves candidatos à CB apresentam aumento de morbidade psiquiátrica geral e também de síndromes alimentares. Portanto, o melhor conhecimento do funcionamento psíquico do paciente antes da realização da CB poderá ajudar a equipe multiprofissional a identificar fatores de risco para evolução pós-operatória e auxiliar, no futuro, a melhor condução do caso. A identificação e o tratamento precoce de uma morbidade psiquiátrica podem ser essenciais para a indicação cirúrgica mais segura. Vale ressaltar que é comum, durante as avaliações pré-operatórias, que os pacientes escondam informações ou diminuam os sintomas com medo de uma contraindicação ou atraso na realização da CB. Por isso, qualquer informação fornecida pelo paciente deve ser valorizada e, em caso de dúvida, a situação deve ser discutida com a equipe. Membros da família e outros profissionais que assistam o paciente fora da equipe de CB podem contribuir para a avaliação pré-operatória, se houver o consentimento do paciente.

É sempre importante esclarecer aos pacientes que mudanças acontecerão no estilo de vida durante o período pós-operatório, como restrições nutricionais, mudanças na imagem corporal e na autoestima, e que essas alterações poderão ocasionar aumento da ansiedade e até surgimento de sintomas depressivos. Estar bem informado e ter expectativas realistas com relação ao processo pós-operatório e seus resultados, juntamente com o apoio da equipe multiprofissional, poderá ajudar os pacientes a estarem psicologicamente preparados para enfrentar as dificuldades que surgirão.

Com relação às contraindicações psiquiátricas para realização da CB, deve-se sempre ponderar essa decisão visto que as CB são consideradas os meios mais eficazes de tratamento da obesidade e que as intervenções psicológicas apresentam modesto impacto no tratamento da obesidade grave. Vale lembrar que a CB não tem como objetivo o tratamento de comorbidades psiquiátricas e, portanto, o acompanhamento psiquiátrico e/ou psicológico deverá ser mantido de modo regular no pós-operatório.

Bibliografia recomendada

Altfas JR. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among adults in obesity treatment. BMC Psychiatry. 2002; 13:2-9.

- Burgmer R, Grigutsch K, Ziptel *et al.* The influence of eating behavior and eating pathology on weight loss after gastric restriction operations. *Obes Surg*. 2005; 15:684-91.
- Chelune G, Ortega D, Linton J, Boustany M. Personality and cognitive findings among patients electing gastroplasty for morbid obesity. *Int J Eat Disord*. 1986; 5:701-12.
- Cohn N. The preoperative psychiatric histories and postoperative weight losses of ninety bariatric surgery patients. *Perspectives in Psychology*. 2003; 41-9.
- I Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade, 2006. Disponível em: www.scb.org.br.
- De Panfilis C, Cero S, Torre *et al.* Changes in body image disturbances in morbidly obese patients 1 year after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg*. 2007; 17:792-99.
- Fandiño JN, Benchimol AK, Fandiño *et al.* Eating avoidance disorder and Wernicke-Korsakoff syndrome following gastric bypass: an under-diagnosed association. *Obes Surg*. 2005; 15:1207-10.
- Green A, Dymek-Valentine M, Pytluk *et al.* Psychosocial outcome of gastric bypass surgery for patients with and without binge eating. *Obes Surg*. 2004; 14:975-85.
- Grucza RA, Przybeck TR, Cloniger CR. Prevalence and correlates of binge eating disorder in a community sample. *Compr Psychiatry*. 2007; 48:124-31.
- Gustafson D, Lissner L, Bengtsson C *et al.* A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology*. 2004; 63:1876-81.
- Gustafson D, Steen B, Skoog I. Body mass index and white matter lesions in elderly women. An 18-year longitudinal study. *Int Psychogeriatr*. 2004; 16:327-36.
- Herpertz S, Kielmann R, Wolf AM, Hebebrand J, Senf W. Do psychosocial variables predict weight loss or mental health after obesity surgery? A systematic review. *Obes Res*. 2004; 12:1554-69.
- Herpertz S, Kielmann R, Wolf AM, Langkafel M, Senf W, Hebebrand J. Does obesity surgery improve psychosocial functioning: a systematic review. *Intern J Obes*. 2003; 27(11):1300-14.
- Horcajadas A, Romero S, Martínez J *et al.* Clinical differences between morbid obese patients with and without binge eating. *Actas Esp Psiquiatr*. 2006; 34(6):362-70.
- Kinzl JF, Traweger C, Trefalt E *et al.* Psychosocial consequences of weight loss following gastric banding for morbid obesity. *Obes Surg*. 2003; 13:105-10.
- LeMont D, Moorehead MK, Parish M *et al.* Suggestions for the pre-surgical psychological assessment of bariatric surgery candidates. *Am Soc Bariatric Surg*. 2004.

- Malone M, Alger-Mayert S. Binge status and quality of life after gastric bypass surgery a one-year study. *Obes Res.* 2004; 12(3):473-81.
- Masheb RM, Grilo CM. Quality of life in patients with binge eating disorder. *Eating Weight Disord.* 2004; 9:194-9.
- Mather AA, Cox BJ, Enns MW *et al.* Associations of obesity with psychiatric disorders and suicidal behaviors in a nationally representative sample. *J Psychosom Res.* 2009; 66(4):277-85.
- Nazar BP, Pinna CM, Coutinho Get *et al.* Review of literature of attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid eating disorders. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008; 30(4):384-9.
- Pagoto SL, Curtin C, Lemon SC *et al.* Association between adult attention deficit/hyperactivity disorder and obesity in the US population. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17(3):539-44.
- Petribu K, Ribeiro ES, Oliveira FM *et al.* Transtorno da compulsão alimentar periódica de uma população de obesos mórbidos candidatos à cirurgia bariátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife-PE. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50:901-8.
- Powers PS, Rosemurgy AS, Boyd Fet *et al.* Outcome of gastric restriction procedures: weight, psychiatric diagnosis, and satisfaction. *Obes Surg.* 1997; 7:471-7.
- Rivenes AC, Harvey SB, Mykletu A. The relationship between abdominal fat, obesity and common mental disorders: results from the HUNT study. *J Psychosom Res.* 2009; 66(4):269-75.
- Rosenberger PH, Henderson KE, Grilo CM. Correlates of body image dissatisfaction in extremely obese female bariatric surgery candidates. *Obes Surg.* 2006; 16:1331-6.
- Sarwer DB, Cohn NI, Gibbons LM *et al.* Psychiatric diagnoses and psychiatric treatment among bariatric surgery candidates. *Obes Surg.* 2004; 14:1148-56.
- Segal A, Fandiño J. Indicações e contraindicações para realização das operações bariátricas. *Rev Bras Psiquiatr.* 2002; 24:68-72.
- Segal A, Kinoshita Kussunoki D, Larino MA. Post-surgical refusal to eat: anorexia nervosa, bulimia nervosa or a new eating disorder? A case series. *Obes Surg.* 2004; 14(3):353-60.
- Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005 Oxford: Update Software.
- Stunkard AJ. Eating patterns and obesity. *Psychiatr Quart.* 1959; 33:284-95.
- Vage V, Solhaug JH, Viste A *et al.* Anxiety, depression, health-related quality of life after jejunoileal bypass: a 25-year follow-up study of 20 female patients. *Obes Surg.*

2003; 13:706-13.

Wadden TA, Sarwer DB, Womble LG *et al.* Psychosocial aspects of obesity and obesity surgery. *Surg Clin North Am*. 2001; 81:1001-24.

Cuidados Nutricionais Pré e Pós-cirurgia

Mario K. Carra e Patrícia Cruz

Introdução

A dieta parece ser um dos principais fatores que facilitam o surgimento do sobrepeso e obesidade, porém, os estudos não são conscientes nessa afirmação. A primeira escolha de tratamento é o tradicional: dieta, atividade física e medicação, mas essa tríade por vezes falha no alcance do peso saudável ou na manutenção do peso perdido e, consequentemente, os riscos das comorbidades associadas ao excesso de peso aumentam.

A técnica à qual o paciente será submetido deve ser de conhecimento de toda equipe multiprofissional para que se possam iniciar as orientações pré-cirúrgicas pertinentes a cada profissional.

As primeiras técnicas utilizadas para o tratamento cirúrgico da obesidade mórbida ocorreram em 1954, com as derivações jejunoileais, e tinham o papel de reduzir a absorção de nutrientes em decorrência da derivação de grande parte do intestino delgado. As mais conhecidas excluíam a maior parte do intestino delgado, deixando funcional apenas o duodeno, 35 cm de jejunum e 10 cm de íleo. Esse tipo de técnica resultou em 40% de perda de peso permanente, mas estava associado a graves sequelas metabólicas e nutricionais (Tabela 82.1).

Atualmente as técnicas realizadas se dividem em restritivas e restritivo-disabsortivas. Nas técnicas restritivas ocorre restrição do conteúdo gástrico, provocando saciedade precoce com pequena quantidade de alimento ingerido. Neste grupo está o balão intragástrico (método endoscópico), a banda gástrica ajustável e a

gastroplastia vertical com bandagem, também conhecida como cirurgia de Mason.

Tabela 82.1 Técnicas cirúrgicas e endoscópicas.

Grupo	Técnica	Nome
Restritivo	Balão intragástrico	Balão
	Banda gástrica ajustável (BGA)	Banda
	Gastroplastia vertical com bandagem (GVB)	Cirurgia de Mason
Restritivo-disabsortivas hormonais	Gastroplastia em Y-de-Roux (BGYR)	Fobi-Capella
	Derivação biliopancreática com gastrectomia total (DBP)	Cirurgia de Scopinaro
	Derivação biliopancreática com gastrectomia vertical e preservação do piloro (DBP/DS)	<i>Duodenal switch</i>

As técnicas restritivo-disabsortivas apresentam uma parcela restritiva e evitam ou diminuem a absorção de nutrientes por meio de uma derivação no intestino delgado, diminuindo a área absortiva do mesmo. O que diferencia uma técnica da outra neste grupo é o comprimento de intestino delgado derivado e/ou o segmento de intestino delgado derivado (duodeno/jejuno e/ou íleo). Entre as técnicas realizadas estão a gastroplastia em Y-de-Roux (cirurgia de Fobi-Capella, quando usado o anel), a derivação biliopancreática com gastrectomia distal (cirurgia de Scopinaro) e a derivação biliopancreática com gastrectomia vertical e preservação do piloro (*duodenal switch*).

► **Balão intragástrico.** É uma prótese de silicone que em seu estado inicial tem o formato cilíndrico. É introduzido no paciente pela cavidade oral com monitoramento endoscópico, tendo capacidade de preenchimento variável entre 400 e 700 ml de líquido, com 10% de azul de metileno, diminuindo o reservatório gástrico e o volume disponível para o alimento. Com a distensão gástrica, os hormônios envolvidos na regulação da saciedade também são liberados, o que provoca a sensação de plenitude constante e saciedade.

► **Banda gástrica ajustável (BGA).** É uma técnica pouco invasiva, ajustável e reversível. Consiste em um “anel” de silicone que suporta externamente um balonete, também de silicone, anelado, inflável, conectado a um portal de insuflação fixado no subcutâneo e possibilitando fácil regulação, o que irá restringir a passagem do alimento. A parte superior da banda é colocada a 2 cm da cárdia, circulando e criando um reservatório gástrico acima da compressão de 20 a 30 ml. As principais vantagens dessa técnica é poder regular o tamanho do reservatório gástrico, possibilitando perda sustentável de peso. A média de redução de peso é de 43%, com estabilização em 2 a 3 anos.

► **Gastroplastia vertical com bandagem (GVB) – Cirurgia de Mason**
Inicialmente foi introduzida na década de 1970 e consistiu na criação de uma pequena bolsa gástrica superior, junto à pequena curvatura, com pequeno orifício para o resto do estômago. Na década de 1980 foi aprimorada por Mason, sendo considerada uma técnica relativamente simples e rápida. Baseia-se na restrição mecânica à ingestão de alimentos, ocorrendo retardo do esvaziamento do pequeno reservatório e aumento da saciedade. Seus custos são baixos e apresentam pequena taxa de morbimortalidade. Nos dias de hoje está praticamente abandonada em razão de suas desvantagens: maior ocorrência de vômitos, maior risco de deiscência na linha do grampeamento, sendo também contraindicada para pacientes comedores de doces e com quadro de esofagite. A perda de peso em geral é insatisfatória, alcançando média, a longo prazo, de 30% nos primeiros 24 meses e, a longo prazo, de 20%.

► **Gastroplastia em Y-de-Roux (BGYR).** É a técnica mais realizada em todo mundo, por ser considerada segura, eficaz e, principalmente, sustentável no tratamento da obesidade. É realizada em duas etapas. Na primeira cria-se uma bolsa gástrica com volume de 20 a 30 ml, restringindo o volume dos alimentos, causando saciedade rapidamente. A segunda etapa consiste na promoção da disabsorção de nutrientes, por meio da exclusão de 75 a 100 cm de intestino delgado proximal. Alguns cirurgiões colocam um anel de silicone em volta dessa bolsa gástrica a fim de evitar a dilatação do novo estômago (técnica de Capella), mas alguns estudos mostram que a ausência do anel não compromete o resultado da cirurgia. Apresenta perda de peso em torno de 65 a 80% do excesso de peso em 1 a 2 anos após a cirurgia.

► **Derivação biliopancreática com gastrectomia distal (cirurgia de Scopinaro).** Consiste em uma gastrectomia distal com reconstrução em Y-de-Roux, sendo a enteroenteroanastomose realizada a 50 cm da válvula ileocecal (alça comum responsável pela absorção de gorduras). A alça alimentar começa na gastroenteroanastomose e vai até a válvula ileocecal, compreendendo 200 cm; a alça biliopancreática não tem contato com os alimentos; consequentemente, a absorção de gorduras, condicionada pela existência de sais biliares, fica restrita ao segmento de alça comum. Apresenta perda de peso em torno de 50%. As desvantagens são a maior incidência de desnutrição e a deficiência de vitaminas lipossolúveis, a recuperação do apetite e da capacidade do reservatório gástrico antes da estabilização do peso.

► **Derivação biliopancreática com gastrectomia vertical e preservação do piloro (duodenal switch).** É indicada para superobesos (índice de massa corporal [IMC] > 50 kg/m²). É realizada uma gastrectomia vertical, criando um novo estômago com volume de aproximadamente 100 ml. O duodeno é dividido e, posteriormente, o intestino delgado, criando três alças: alça biliopancreática, alça comum (75 cm) e alça alimentar (275 cm). Possibilita maior ingestão de alimentos, mas apresenta perda de peso insatisfatória e maiores déficits nutricionais, principalmente de vitaminas lipossolúveis.

As alterações na dieta habitual são notáveis após a cirurgia bariátrica, mas é necessário que essas mudanças ocorram também antes da cirurgia para reduzir os riscos pós-operatórios e contribuir para redução de peso de maneira saudável, controlando a depleção de nutrientes e evitando a recuperação do peso ao longo do tempo.

Fase pré-operatória

► **Anamnese alimentar**

A ficha de avaliação nutricional deve apresentar uma anamnese completa para o estabelecimento de metas durante o tratamento. Deve ser dividida segundo o tipo de informações:

- Dados gerais: nome, gênero, idade, nacionalidade, endereço, profissão
- Dados antropométricos: aferição de peso, estatura, circunferência abdominal (CA),

relação cintura-quadril (RCQ) e obtenção do IMC. É um método barato, de fácil obtenção, que viabiliza o cálculo direto da gordura corporal, da massa muscular regional e da distribuição de gordura

- Peso: o procedimento para obtenção do peso deverá ser feito com o indivíduo sem roupas e sapatos, em balança com capacidade superior a 150 kg e com subdivisão de 100 g, posicionando o indivíduo no centro da plataforma com o peso distribuído em ambos os pés
 - Estatura: a estatura deverá ser obtida por meio de estadiômetro com haste móvel com o indivíduo em posição ereta o máximo possível, com calcanhares encostados no estadiômetro e cabeça reta em direção ao horizonte
 - Circunferência da cintura: a circunferência abdominal ou circunferência da cintura (CC) é o índice antropométrico mais representativo da gordura intra-abdominal e de aferição simples e reproduzível. A tomada da medida deverá ser feita com fita inelástica posicionada no maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca, recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Esta medida reflete o conteúdo de gordura visceral e também apresenta associação à gordura corporal total
 - Relação cintura-quadril (RCQ): medida muito usada no passado. Atualmente a OMS considera como um dos critérios para caracterizar risco cardiovascular aumentado, com valor de corte de 0,90 para homens e 0,85 para mulheres. A relação das duas medidas mostra-se bastante útil na avaliação da obesidade visceral
 - IMC: é obtido por meio da divisão do peso (em quilogramas) pelo quadrado da estatura (em metros). Não caracteriza a distribuição da adiposidade corporal e, consequentemente, suas alterações metabólicas. Porém, é usado por longa data e o ponto de corte para adultos está associado a doenças crônicas ou mortalidade (Tabela 82.2)
- Histórico clínico: história clínica, queixa, duração, tratamentos anteriores e atuais, antecedentes médicos e familiares
 - Estilo de vida e dados gerais de saúde: prática de atividade física, uso de medicações, drogas, dentição, mastigação, deglutição, digestão, hábito intestinal (frequência, consistência, uso de laxantes); tabagismo e etilismo

- Dados dietéticos: é necessário obter informações relacionadas com a alimentação habitual do indivíduo a fim de conhecer a participação dos nutrientes no seu quadro clínico atual e o seu comportamento alimentar. Com estes dados é possível estimar se a ingestão de alimentos é adequada ou não e planejar a conduta nutricional. Os dados relevantes são preferências alimentares, aversões, intolerâncias, alergias alimentares, apetite, saciedade, preparos e consumo de água. Vários métodos são utilizados para avaliar o consumo alimentar e todos apresentam vantagens e desvantagens. Ainda não há um método “ouro”, porém, os mais utilizados são o Recordatório de 24 h (R24 H) e o Diário Alimentar

Tabela 82.2 Classificação do índice de massa corporal (IMC) segundo a OMS.

IMC (kg/m^2)	Classificação	Risco de comorbidades
$\leq 18,5$	Baixo peso	Baixo
18,5 a 24,9	Normal	Médio
25,0 a 29,9	Sobrepeso	Aumentado
30,0 a 34,9	Obesidade grau I	Moderado
35,0 a 39,9	Obesidade grau II	Grave
$\geq 40,0$	Obesidade grau III	Muito grave

- Recordatório de 24 h (R24 H): Proposto pela primeira vez por sua autora, Bertha Burke, na década de 1930. Como o nome indica, consiste em registrar e quantificar toda a ingestão relatada pelo indivíduo de alimentos e líquidos nas últimas 24 h ou dia anterior. O R24 H geralmente é composto por dados como: horário do consumo de qualquer alimento, local onde foi consumido, tipo de preparação e detalhamento do alimento e quantidade consumida. As quantidades consumidas são estimadas em medidas usuais, unidades ou porções de alimentos e transformadas, posteriormente, em gramas
- Diário Alimentar: é outra ferramenta capaz de mensurar o consumo de alimentos e líquidos de um dia. O registro é realizado pelo indivíduo e pode ser feito de duas maneiras: por meio da estimativa do tamanho da porção em medidas usuais, unidades e porções, ou pela pesagem dos alimentos e líquidos. Tem sido muito

utilizado no tratamento da obesidade como uma ferramenta de conscientização para mudanças no comportamento alimentar.

► Plano alimentar pré-operatório

As causas nutricionais da obesidade mostram uma dieta hiperlipídica (principalmente gorduras saturadas e trans) e pobre em fibras e carboidratos complexos. Estudos mostram que há uma correlação positiva entre o IMC e as escolhas alimentares entre obesos. Quanto maior o IMC, maior o consumo de hambúrgueres, carnes, batata frita, pães brancos, ovos, *bacon* e menor consumo de frutas, verduras, legumes e carboidratos complexos.

O estudo de Rangel *et al.* mostra que 66,6% dos pacientes responderam ter preferência por massas em geral, a segunda opção escolhida foi de carnes seguidas de doces. Outro dado importante é que 60% dos pacientes já haviam sido orientados anteriormente. Sarwer *et al.* demonstram que os cuidados nutricionais, como dieta balanceada no pré-operatório, otimizam o sucesso no pós-operatório, reduzindo ou amenizando as complicações inerentes da técnica utilizada. É importante identificar os erros alimentares e estimular a modificação do hábito alimentar, adotando um plano alimentar saudável.

Além disso, sabe-se que indivíduos candidatos à cirurgia bariátrica já apresentam deficiências nutricionais no pré-operatório. Flancbaum *et al.* analisaram, retrospectivamente, os valores pré-operatórios de cálcio sérico, albumina, vitamina D, ferro, ferritina, hemoglobina, vitamina B12 e tiamina em 379 pacientes com índice de massa corporal médio de 51,8 kg/m². Os achados foram que metade (51,8%) da amostra apresentava deficiência de ferro, 29% de tiamina, 8,4% de ferritina e mais da metade (68,1%) de vitamina D.

Em relação aos cuidados nutricionais, o principal objetivo é a introdução de práticas alimentares saudáveis e, consequentemente, redução de 10% do peso inicial, suficiente para reduzir a mortalidade associada às comorbidades, bem como reduzir o risco cirúrgico. Também se faz necessária a suplementação de vitaminas e minerais a fim de reduzir complicações pós-operatórias mais sérias.

O plano alimentar no pré-operatório baseia-se nos pilares da reeducação alimentar que visa à flexibilidade da dieta, transcendendo as práticas restritivas impostas pelo

“regime” para práticas de equilíbrio e variedade da ingestão alimentar. É preciso reconhecer que estes indivíduos já passaram por um inexorável número de dietas da moda (do carboidrato, da lua), estão sensibilizados, alguns com quadros de depressão e, devido ao hábito de dietas restritivas, podem apresentar compulsão alimentar.

Diante dessa realidade, os objetivos dietoterápicos devem possibilitar um balanço energético negativo para alcançar a redução de peso; reduzir a ingestão de calorias; diminuir o consumo de gordura saturada e trans; ofertar e controlar o consumo de gorduras monoinsaturadas e poli-insaturadas; aumentar a ingestão de fibras na forma de frutas, legumes, verduras e cereais integrais; reduzir a ingestão de açúcares, sódio, e introduzir conceitos como fome, saciedade, desejo, alimentos *diet*, *light*, zero, baixo teor, isento. Além disso, deve dar atenção especial para os seguintes tópicos: valor calórico dos alimentos, composição dos nutrientes, preparo dos alimentos, redução do consumo de álcool, realização de várias refeições ao longo do dia e mastigação adequada e tempo de refeição.

Segundo Philippi *et al.*, para o planejamento de dietas saudáveis deve-se incorporar o conceito de “Escolha Inteligente”, ou seja, escolher alimentos e/ou preparações, diminuindo o consumo de gorduras, açúcares, sal e aumentando o consumo de frutas, legumes, verduras, grãos integrais, leite, queijo e iogurte desnatados. O consumo adequado e variado com a ocorrência de todos os grupos de alimentos contribui para a promoção da saúde.

O consumo de calorias deve apresentar uma redução de 500 a 1.000 kcal. Estudos mostram que dietas de baixo valor calórico (LCD), com redução de 500 kcal/dia, são responsáveis pela redução de peso e maior adesão ao tratamento.

Em relação aos macronutrientes há intenso debate sobre quais são as dietas mais indicadas para redução de peso; ricas em carboidratos e pobres em gorduras ou ricas em gorduras e, consequentemente, pobres em carboidratos. Há evidências de que dietas pobres em carboidratos (20 g/dia) levam a uma depleção dos estoques de glicogênio, diminuindo a massa magra, além de causar inapetênciam provocada por cetogênese, diminuindo o consumo de energia.

Em ensaio multicêntrico foram analisados 63 pacientes divididos em dois grupos: grupo da dieta pobre em carboidrato e dieta convencional (60% de carboidrato, 25% de gordura e 15% de proteína). Foram pesados e orientados em 3 meses, 6 meses e 12

meses. Os pesquisadores concluíram que a redução de peso nos primeiro trimestre e semestre foi superior ao grupo de dieta convencional, porém, ao final de 1 ano não houve diferença, sugerindo que há maior recuperação do peso no grupo com dieta pobre em carboidrato e que a adesão a longo prazo é muito difícil, uma vez que não promove educação alimentar.

Dietas diferentes têm efeitos diferentes sobre os fatores de risco cardiovascular e perfil metabólico. Essencialmente, a dieta deve ser prescrita a fim de promover redução de peso, modificação dos hábitos alimentares e favorecer a adesão ao tratamento.

Fase pós-operatória

► *Objetivos dietoterápicos*

Os cuidados nutricionais pós-operatórios variam de acordo com a técnica utilizada, pois algumas características, como deficiência de determinados micronutrientes, ocorrência ou não de vômitos, aversões e tolerâncias muitas vezes se modificam, isto é, estão presentes ou não no pós-operatório. A redução ponderal também varia de acordo com a técnica e a dieta equilibrada também visa alcançar a perda de peso proposta pelo método.

Geralmente os pacientes reduzem cerca de 25% do seu excesso de peso nos primeiros 12 meses pós-cirurgia e alcançam seu peso-objetivo no segundo ano.

As complicações nutricionais são evitadas e tratáveis por meio de suplementação vitamínica e progressão adequada da dieta nas diferentes fases do pós-operatório (Tabela 82.3).

Para o planejamento da nova dieta habitual é necessário reconhecer que após a cirurgia bariátrica há uma extensa modificação na produção dos hormônios envolvidos na ingestão alimentar e saciedade, como a ghrelina, leptina, colecistocinina (CCK) e polipeptídio (PYY), que influenciam o comportamento alimentar.

Na técnica de BGYR a perda de peso se deve a restrição gástrica, saciedade precoce, pequenos volumes de refeição, desvio da secreção de ghrelina e estimulação da liberação da PYY, que, em conjunto, atuam na menor ingestão alimentar. Observa-se que na maioria das técnicas os níveis de ghrelina e CCK diminuem e a leptina e PYY

apresentam seus níveis elevados. Esses fatores em conjunto contribuem para a redução da ingestão de alimentos, aumento da saciedade e auxiliam na redução de peso.

O consumo calórico diário entre os pacientes no pré-operatório é de aproximadamente 2.900 kcal, passando para 1.500 kcal nos primeiros 6 meses de pós-operatório, e voltando a subir para 2.000 kcal ao longo de 10 anos, fato que contribui para o ganho médio de 10% do peso perdido.

O estudo de Olbers *et al.* comparou a dieta entre dois grupos de pacientes submetidos à gastroplastia vertical em Y-de-Roux e gastroplastia vertical com bandagem, e em ambos os grupos houve redução do total diário de calorias: de 1.465 para 940 kcal após 1 ano de cirurgia. O consumo de macronutrientes manteve-se adequado no grupo BGYR (15% proteína, 51% carboidrato e 30,5% de lipídios) apresentando menor consumo de gordura quando comparado com o grupo GVB.

► Evolução da dieta

Com a capacidade gástrica reduzida, a dieta será, essencialmente, hipocalórica e deve evoluir conforme quadro clínico do paciente. Neste momento, o nutricionista deve estar atento a enjoos, vômitos, mastigação, quantidade ofertada/consumida, horários e frequência das refeições, assim como preparo adequado dos alimentos.

As dietas com aporte calórico entre 400 e 800 kcal, e entre 800 e 1.200 kcal são classificadas em VLCD (*very low calorie density*), e LCD (*low calorie density*), respectivamente. Contudo, os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica permanecem em dieta hipocalórica por tempo indeterminado, proporcionando perda de peso significativa e manutenção do mesmo a longo prazo.

Tabela 82.3 Complicações nutricionais e metabólicas associadas à cirurgia bariátrica.

Complicações	GVB	DBP	BGYR
Desnutrição		x	x
Deficiência de vitamina B12		x	x
Deficiência de ferro	Raro	x	x
Má absorção de gorduras		x	Raro

Deficiência de ácido fólico		x	x
Deficiência de tiamina (B1)	Raro	x	x
Deficiência de vitaminas lipossolúveis		x	x
Deficiência de cálcio	Raro	x	x

GVB: gastroplastia vertical com bandagem; DBP: derivação biliopancreática; BGYR: gastroplastia com derivação gastrojejunal (ou *bypass* gástrico) em Y-de-Roux.

No primeiro mês pós-cirúrgico o paciente deve receber, aproximadamente, 400 a 600 kcal/dia, e durante o segundo e terceiro mês em torno de 700 a 800 kcal/dia, evoluindo para 1.000 a 1.200 kcal/dia a longo prazo. A perda de massa magra que ocorre, em torno de 25% do total de peso perdido, não é preocupante em indivíduos com IMC > 30 kg/m², pois nas duas primeiras semanas grande parte do peso perdido é proveniente de fluido e glicogênio, e não massa muscular, além de haver grande quantidade de gordura a ser perdida. Em dietas restritivas a perda de fluidos é acarretada pela queda nos níveis de insulina, que é responsável pela retenção de sódio nos rins, elevando os níveis de hormônios natriuréticos. Outra consequência das dietas restritivas é o excesso de excreção de corpos cetônicos pelo rins, produzidos pela oxidação da gordura, podendo interferir no *clearance* renal de ácido úrico, levando a aumento dos níveis deste e, consequentemente, ao quadro clínico degota.

Em relação à evolução da dieta, Soares *et al.* acompanharam 80 pacientes submetidos à banda gástrica ajustável por um período de 12 meses, estabelecendo um padrão para a evolução da consistência da dieta, sendo 4 semanas com dieta líquida, evoluindo gradativamente para dieta habitual. Outro estudo realizado por Kushner em 2000 sugere que no primeiro mês o paciente tenha uma dieta líquida com no máximo 1.000 kcal/dia, e todas as fases devem priorizar a mastigação exaustiva e seleção de alimentos nutricionalmente adequados, garantindo o aporte de calorias, micronutrientes e redução de peso.

A evolução da dieta pode ser realizada em cinco fases:

- 1º a 2º dia pós-cirúrgicos: oferta de líquidos claros isentos de açúcar, baixo teor de resíduos
 - Objetivo: restabelecer a função e testar a passagem de líquidos por meio do novo trato gastrintestinal

- Volume: 30 ml a cada 3 h
- 1^a fase – fase da alimentação líquida: compreende as duas primeiras semanas após a cirurgia, a redução de peso é intensa neste período
- Objetivo: viabilizar a cicatrização da área operada e evitar impactação alimentar em razão do edema da área manipulada e da restrição de volume de algumas técnicas
 - Dieta: oferta de água e líquidos ricos em proteínas isentos de açúcar
 - Volume: em torno de 30 a 60 ml por refeição
 - Fracionamento: a cada 2 h
 - Alimentos sugeridos: água de coco, chás claros, suco de fruta natural, sucos concentrados isentos de açúcar (*diet/light*), gelatina dietética, caldo de verduras e legumes com carne, frango, leite desnatado, iogurte natural desnatado, iogurte *diet/light*, caldo de feijão, isotônicos isentos de açúcar
 - Recomendações:
 - Nesta fase todas as preparações devem ser liquidificadas e coadas
 - Pode haver intolerância à lactose em alguns pacientes, gerando náuseas, vômitos e diarreia. Neste caso a lactose deve ser excluída da dieta líquida
 - Se necessário, oferecer maior suporte de proteínas por meio de suplementos proteicos como Ensure®, EnsureHN®, entre outros
 - Iniciar suplementação de vitamina A, D, citrato de cálcio
 - Verificar ocorrência de diarreia, obstipação intestinal
- 2^a fase – fase de evolução da dieta de líquida para pastosa. Deve acontecer de acordo com a tolerância individual
- Objetivo: treinar mastigação e tempo de refeição
 - Tempo: 2 a 4 semanas, de acordo com a tolerância do paciente e necessidades individuais
 - Dieta: oferta de alimentos pastosos
 - Volume: 90 ml/refeição
 - Alimentos sugeridos: iogurte, sopas, queijos pastosos, ovos, arroz papa, purês de legumes e verduras, frutas raspadas
 - Recomendações:

- Focar na ingestão de proteína (1 a 1,5 g/kg de peso ideal – cerca 75 g/dia)
 - Fracionamento: 4 a 6 refeições/dia
 - Mastigar bem os alimentos
 - Comer devagar
 - Verificar ocorrência de vômitos
 - Preparações somente liquidificadas
 - Se houver diarreia, ofertar alimentos constipantes
- 3^a fase – fase da seleção qualitativa e mastigação exaustiva: inicia-se após 30 dias d cirurgia e tem duração por cerca de 4 semanas
- Objetivo: mastigação exaustiva, reconhecer intolerâncias, escolhas alimentares inteligentes
 - Dieta: alimentos cozidos como arroz, feijão, carne vermelha moída, desfiada, frango, peixes, pães, biscoitos, saladas e frutas
 - Recomendações:
 - Diminuir a frequência das refeições (três grandes refeições e dois lanches intermediários)
 - A mastigação é fundamental nesta fase
 - Verificar ocorrência de vômitos
 - Verificar o uso correto de suplementações
 - Ofertar alimentos fontes de ferro, cálcio, vitaminas
 - Verificar interação e biodisponibilidade de nutrientes
- 4^a fase – fase da otimização da dieta. Nesta fase a alimentação evolui gradativamente para consistência sólida dos alimentos. Ocorre a partir do terceiro mês pós-cirúrgico
- Objetivo: otimização da mastigação, reconhecer volumes tolerados, tolerâncias e intolerâncias alimentares
 - Dieta: alimentos sólidos, bem cozidos
 - Recomendações:
 - Mostrar que o volume sempre será pequeno
 - Explicar a necessidade de manter a boa qualidade da alimentação, a fim de garantir a redução de peso

- Verificar o uso correto dos suplementos e explicar sua necessidade
 - Verificar tempo de refeição, ocorrência de vômitos
 - Verificar frequência de refeições (número, horário)
- 5^a fase – fase da adaptação final e independência alimentar: inicia-se no 4º mês pós-cirúrgico. Nesta fase o paciente já reconhece suas tolerâncias e aversões e está seguro para fazer suas escolhas alimentares de acordo com as recomendações que foram dadas ao longo do tratamento pré- e pós-cirúrgico
- Recomendações:
 - Acompanhar o paciente mensalmente para peso
 - Observar sinais de carências nutricionais
 - Reavaliar o consumo dos suplementos
 - Verificar ocorrência de vômitos
 - Estimular prática de atividade física

Complicações clínicas e nutricionais

As complicações muitas vezes são uma resposta adaptativa das alterações fisiológicas quanto à nova capacidade gástrica, gastrintestinal e hormonal, além da adaptação individual quanto à nova condição, isto é, adesão ao tratamento, alterações nas atitudes alimentares. O acompanhamento da equipe é fundamental para monitorar, tratar e evitar tais complicações.

► **Intolerância alimentar.** A intolerância alimentar está presente no pós-operatório, principalmente, no primeiro ano. Varia muito entre os pacientes, a técnica utilizada e o tempo de surgimento no pós-operatório. No estudo de Quadros *et al.*, a intolerância alimentar ocorre em 46,6% dos pacientes. Os alimentos que mais apresentaram intolerância foram carne (40%), arroz (12,5%) e doces em geral (5,8%). Ao longo do pós-operatório, a prevalência também se altera; nos primeiros 6 meses foi de 47%, após 1 ano de 46,5% e alguns pacientes continuaram a apresentar (44,8%) após 24 meses de pós-operatório. A intolerância é medida por meio da ocorrência ou não de vômito, diarreia e síndrome de *dumping* após a ingestão de alimentos.

► **Vômitos.** São responsáveis pelo surgimento das hipovitaminoses. Em pacientes

submetidos à BGYR é uma complicação comum. Deve-se avaliar a quantidade de alimento ingerida, atentar para a mastigação. Pode ser indicativo de estenoses no trato gastrintestinal, com menor possibilidade para úlceras marginais à anastomose.

São mais frequentes nos primeiros meses pós-operatórios, principalmente nas técnicas restritivas e mistas. Quando apresentam surgimento tardio (após 6 meses do pós-operatório) e disfagia para sólidos, podem ser decorrentes de estenoses da anastomose ou do anel, com menor possibilidade para úlceras marginais à anastomose e o paciente deve ser avaliado por endoscopia digestiva.

São responsáveis pela deficiência de nutrientes e a conduta recomendada deve ser:

- Verificar o volume de alimentos no talher
- A velocidade e a qualidade da mastigação
- Adequação da fase de evolução da dieta
- Evitar a mistura de líquidos e sólidos
- Atentar para o tempo de refeição.

Síndrome de *dumping*: ocorre em 50% dos pacientes após BGYR. É rara na banda gástrica. Caracteriza-se por náuseas, agitação, diaforese, diarreia logo após a ingestão de alimentos ricos em carboidrato simples. Muitas vezes é considerada um efeito positivo, especialmente nos comedores de açúcar, pois leva à aversão aos alimentos inadequados.

Alimentos ricos em açúcar e com alto índice glicêmico provocam o rápido esvaziamento gástrico e a passagem para o intestino, desencadeando uma cascata de eventos fisiológicos.

Há dois tipos de *dumping*:

- Breve: que ocorre 30 a 60 min após a ingestão do alimento. Os sintomas incluem taquicardia, palpitações, sudorese, náuseas, diarreia, rubor, cãibras
- Tardio: ocorre 1 a 3 h após a refeição. Os sintomas são semelhantes aos da hipoglicemia reativa, incluindo sudorese, tonturas, fome e desmaios.

O tratamento para a síndrome de *dumping* breve é adequação das escolhas alimentares. Já o quadro tardio também inclui a adequação do plano alimentar, além da prescrição de medicações como a arcabose ou somatostatina.

- ▶ **Queda de cabelo.** É muito frequente entre o terceiro e o sexto mês do pós-operatório, prolongando-se por 6 até 12 meses. Está relacionada com perda de peso excessiva e, consequentemente, com a desnutrição energético-proteica e a baixa absorção dos nutrientes. O aporte adequado de proteínas e micronutrientes ameniza o quadro.
- ▶ **Transtornos alimentares (TA).** Podem surgir no pós-operatório sem história prévia. A avaliação do impacto na evolução da cirurgia bariátrica é mais complexa e depende do tipo de técnica utilizada. No entanto, a maioria dos estudos reportou associação entre a cirurgia bariátrica e a redução dos TA na evolução pós-operatória.

Suplementação nutricional

As deficiências nutricionais observadas após a cirurgia da obesidade são múltiplas e podem ser responsáveis por manifestações clínicas e biológicas variadas, dependendo, significativamente, do tipo de técnica cirúrgica realizada.

Os procedimentos restritivos como a banda gástrica e gastroplastia vertical com bandagem são os menos propensos a causar déficits nutricionais, uma vez que nenhuma parte do intestino é ignorada. Já os procedimentos disabsortivos, como a técnica de Scopinaro com desvio e técnicas mistas, e restritivo-disabsortivos, como gastroplastia vertical com *bypass* gástrico em Y-de-Roux, podem resultar em distúrbios nutricionais quando não controlados e evitados; suplementos são necessários após a cirurgia. As deficiências mais comuns de vitaminas e minerais são: tiamina, vitamina B12, ácido fólico, vitamina D e os minerais, ácido fólico, ferro, zinco, cálcio, magnésio. Todos os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica vão apresentar alterações no estado nutricional e necessidade de suplementação nutricional em razão de sua ingestão alimentar abaixo das recomendações, alterações no trato gastrintestinal e da fisiologia da absorção dos nutrientes. Esses micronutrientes auxiliam na redução de peso, regulação do desejo, apetite, na taxa metabólica e no metabolismo dos macronutrientes entre outras funções (Tabela 82.4).

Tabela 82.4 Deficiências nutricionais mais frequentes em cada técnica cirúrgica.

Técnica	Deficiência	Suplementação
---------	-------------	---------------

BGYR	Ferro Vitamina B12, tiamina (B1) Ácido fólico, vitamina D, cálcio	200% do valor diário recomendado
DBP/DS	Proteínas Vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) Ferro, cálcio, vitamina B12, tiamina (B1), ácido fólico, cálcio	200% do valor diário recomendado
BGA	Ácido fólico Tiamina (B1)	100% do valor diário recomendado

BGYR: gastroplastia em Y-de-Roux; DBP/DS: derivação biliopancretática com gastrectomia vertical preservação do piloro; BGA: banda gástrica ajustável.

► Desnutrição energético-proteica

A desnutrição energético-proteica é responsável por 1% de internação hospitalar depois de 1 ano de cirurgia. O estudo retrospectivo realizado com 236 pacientes submetidos à BGYR mostrou que 4,7% apresentavam desnutrição grave após 18 meses de pós-operatório; em 63,6% dos pacientes houve complicações como estenose gástrica e vômitos repetidos. Os sinais e sintomas característicos são excessiva perda de peso, além do determinado e de maneira muito rápida, diarréia grave ou esteatorreia, hiperfagia, redução extrema de massa magra (marasmo) e edema (*kwashiokhor*), secundário à hipoalbuminemia.

A restrição à ingestão de proteína de alto valor biológico é comum nestes pacientes. A carne vermelha não é bem tolerada devido à falta de mastigação apropriada, bem como a diminuição das secreções gástricas, restringindo assim as opções proteicas. Portanto, é importante a suplementação proteica, a fim de alcançar um mínimo de 60 g/dia. Dietas com menos de 50 g/dia de proteína estão associadas a maior consumo de massa magra.

A deficiência de micronutrientes ocorre por inadequação da reserva corpórea, ingestão calórica reduzida e falta de compreensão e aceitação quanto à necessidade de reposição desde o pós-operatório imediato.

■ Tiamina | Vitamina B1

Estudos evidenciam que 15 a 29% dos pacientes apresentavam graus leves de deficiência. A vitamina B1 é absorvida no intestino delgado, principalmente no jejuno e íleo. A deficiência pode ocorrer após a cirurgia bariátrica em razão de redução na produção de ácido pelo estômago, pela redução do consumo de alimentos, repetidos episódios de vômitos e rápida redução de peso. Apresenta importante participação no metabolismo dos carboidratos como catalisador da conversão de piruvato em acetilcoenzima A, sendo responsável, também, pela iniciação da propagação do impulso nervoso, que é independente da coenzima.

A deficiência de tiamina é conhecida com beribéri e está associada a complicações cardiovasculares, gastrintestinais e neurológicas (centrais ou periféricas). Os sinais e sintomas iniciais são fadiga, irritabilidade, perda de memória, dor precordial, anorexia, desconforto abdominal e constipação intestinal. O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por meio da medida de tiamina sérica, da excreção urinária de tiamina.

Nos pacientes gastrectomizados é mais comum o beribéri seco, que é caracterizado por alterações sensitivas e motoras. Geralmente se manifesta com dor e perda de reflexos e queimação nos pés. No sistema nervoso central ocorre a síndrome de Wernicke-Korsakoff, confusão mental e oftalmoplegia e ataxia; se não tratadas podem evoluir para o coma e morte. Nestes casos o tratamento é a oferta de 20 a 30 mg/dia até desaparecimento dos sintomas. Na ocorrência de vômitos recomenda-se a suplementação de 50 a 100 mg/dia intravenoso ou intramuscular. Os pacientes que apresentarem graus avançados de deficiência, como a síndrome de Wernicke-Korsakoff, necessitam de mais de 100 mg/dia até a remissão dos sintomas ou atenuação (Tabela 82.5).

Tabela 82.5 Fonte, função, tratamento, deficiência e recomendação de consumo para vitamina B1.

Sinais e sintomas da deficiência	Anorexia Irritabilidade Parestesia Dores musculares Câibras musculares
RDA	1,1 mg/dia ♀ 1,2 mg/dia ♂ 1,4 mg/dia gravidez e lactação

Diagnóstico	↓ excreção urinária de tiamina ↓ transcetolase eritrocitária ↓ tiamina sérica ↑ ácido lático ↑ piruvato
Valores bioquímicos normais	Tiamina urinária > 60 µg/g de creatinina
Fontes alimentares	Carnes vermelhas: bovina, aves, principalmente suína, semente de girassol Grãos (lentilha, feijão, grão-de-bico) Leite de soja
Interações alimentares	Ingestão de café, chá-preto, mate (diminui a absorção) Vitamina C ajuda na absorção Deficiência de ácido fólico diminui Magnésio – ofertar alimentos que sejam fontes
Suplementação	Sintomas precoces: 20 a 30 mg/dia até o desaparecimento dos sintomas Com hiperêmese: 100 mg/dia parenteral por 7 dias, seguido de 50 mg/dia VO até a recuperação Casos graves: > 100 mg/dia IV seguido de doses IM ou VO por meses, até a remissão dos sintomas Tratar deficiência de magnésio, caso haja

RDA: *recommended dietary allowances*; IM: intramuscular; IV: intravenoso; VO: via oral.

■ *Piridoxina | Vitamina B6*

Poucos estudos relacionam a vitamina B6 com as técnicas cirúrgicas, pois nos protocolos de atendimento não é rotina a mensuração dos níveis no pré- e pós-operatório.

É reconhecida por sua importância em várias reações metabólicas. Existem três formas diferentes: a piridoxina (PN), a piridoxamina (PM) e o piridoxal (PL), que serão fosforilados. A segunda forma, piridoxal 5'-fosfato, atua no metabolismo dos aminoácidos, na síntese de ferro heme, na gliconeogênese e na síntese de neurotransmissores (como a serotonina, taurina, dopamina, norepinefrina e histamina), na integridade do sistema imune e desenvolvimento do sistema nervoso.

Antes da cirurgia, até 64% dos pacientes apresentam níveis abaixo do adequado. Os polivitamínicos administrados após intervenção cirúrgica parecem não ser suficientes

para a reposição dos níveis normais (Tabela 82.6).

■ Cobalamina | Vitamina B12

A deficiência de vitamina B12 é comum entre os pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, principalmente BGYR. Cerca de 33 a 40% apresentam deficiência no primeiro ano. Na técnica de DBP a deficiência está em torno de 22% em 4 anos.

Tabela 82.6 Fonte, função, tratamento, deficiência e recomendação de consumo para vitamina B6.

Sinais e sintomas da deficiência	Glossite atrófica Alterações eletroencefalográficas Depressão, confusão Anemia macrocítica, hipocrômica Disfunção plaquetária Hiper-homocisteína Deficiência grave: neuropatia
RDA	1,3 a 1,7 mg/dia ♂ 1,3 a 1,5 mg/dia ♀ 1,9 mg/dia gestação 2,0 mg/dia lactação Dosagem máxima (UL): 100 mg/dia
Diagnóstico	↓ piridoxina plasmática Hemograma completo (↓ Hb e Ht) Hiper-homocisteinemia
Valores bioquímicos normais	Plasma > 50 ng/dL
Fontes alimentares	Carne vermelha: fígado bovino, peito de frango, coração, Peixes: atum em lata, salmão, bacalhau Grãos: lentilha, feijão, soja Iogurte desnatado Vegetais: espinafre, brócolis, alface
Tratamento	50 mg/dia Estimular consumo de alimentos-fonte

RDA: *recommended dietary allowances*; UL: limite superior; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito.

A absorção da vitamina B12 ocorre por combinação da ação do ácido clorídrico e

pepsina no estômago. É liberada e combina-se com a proteína R ligadora da saliva e suco gástrico e sofre ação das enzimas pancreáticas; encontra rapidamente o fator intrínseco (FI), que é a forma resistente à proteólise. Nos pacientes submetidos à BGYR ocorre a deficiência de ácido clorídrico, que não possibilita a conversão do pepsinogênio em pepsina, necessária à liberação da vitamina B12 das proteínas, e também uma absorção inadequada no íleo terminal em razão da ausência ou baixa concentração do FI.

A deficiência pode resultar em anemia macrocítica e doenças neurológicas, geralmente ocorrendo 7 a 8 meses do pós-operatório de BGYR ou DBP em razão da ingestão a longo prazo, insuficiente, de proteínas e alimentos fontes de vitamina B12 (Tabela 82.7).

■ *Ácido fólico | Vitamina B9*

É uma vitamina hidrossolúvel, também conhecida pelo nome de folacina. Atua na formação de produtos intermediários do metabolismo que está envolvido na formação celular, na síntese de DNA e RNA, na formação e maturação de hemácias e leucócitos. Cerca de 80% do folato presente na dieta encontram-se sob a forma de poliglutamatos, que são absorvidos no intestino delgado e no jejuno sob a forma de 5-metiltetrahidrofolato.

A deficiência de ácido fólico também cursa para anemia megaloblástica e ocorre após poucos meses da cirurgia se não houver suplementação adequada.

Na cirurgia BGYR a deficiência é menos comum que a deficiência de vitamina B12. Baixos níveis séricos de ácido fólico são encontrados em até 65% de pacientes submetidos à BGYR, em 6 meses de pós-operatório. Nesses mesmos pacientes, 24% apresentam deficiência de vitamina B12 e 50% de tiamina. A deficiência ocorre devido a ingestão alimentar inadequada, baixa adesão ao uso contínuo dos polivitamínicos e má absorção (Tabela 82.8).

Tabela 82.7 Fonte, função, tratamento, deficiência e recomendação de consumo para vitamina B12.

Anemia macrocítica
Icterícia (pele e olhos)
Fadiga

Sinais e sintomas de deficiência	Delírios Tonturas Anorexia Diarreia
RDA	2,4 µg/dia
Diagnóstico	Hemograma completo (\uparrow VCM e \uparrow RDW \downarrow reticulócitos) \uparrow homocisteína
Valores bioquímicos normais	< 300 pg/ml insuficiência < 200 pg/ml deficiência
Fontes alimentares	Alimentos de origem animal: carnes bovinas, aves e suínas Ovos Leite e derivados
Suplementação	Deficiência: 1.000 µg/semana de B12 cristalina IM por 8 semanas + 350 a 500 µg/dia VO Preventivo: 350 a 500 µg/dia VO, 1.000 µg/mês de B12 cristalina IM ou 5.000 µg/trimestral

RDA: *recommended dietary allowances*; VCM: volume corpuscular médio; RDW: índice de anisocitose; IM: intramuscular; VO: via oral.

Tabela 82.8 Fonte, função, tratamento, deficiência e recomendação de consumo para vitamina B9.

Sinais e sintomas de deficiência	Anemia megaloblástica Diarreia Glossite e queilite Esquecimento Irritabilidade Idade
RDA	400 µg/dia, limite superior adequado: até 1.000 µg/dia Necessidade diária 800 µg/dia
Diagnóstico	Hemograma completo: \uparrow VCM e RDW \downarrow ácido fólico \uparrow homocisteína
Valores bioquímicos normais	Ácido fólico sérico $>$ 6 ng/ml
Fontes alimentares	Fígado de galinha, fígado de boi, ovo cozido, lentilha, feijão, espinafre, brócolis, folhas de mostarda, laranja

Tratamento

1.000 µg/dia VO. Correção ocorre após 1 a 2 meses de reposição

Estimular consumo de alimentos-fonte
Atenção para mulheres em idade fértil que desejam engravidar

RDA: recommended dietary allowances; VCM: volume corporcular médio; RDW: índice de anisocitose
VO: via oral.

■ *Vitamina A*

Tem papel essencial em grande número de funções fisiológicas que compreendem visão, crescimento, reprodução, hematopoiese e imunidade. Sua deficiência ainda representa um grave problema de saúde pública que afeta crianças pré-escolares e mulheres grávidas.

Como é uma vitamina lipossolúvel é absorvida na existência de lipídios na forma de quilomicrons e lipoproteínas. No fígado é sintetizada em ácido retinoico e absorvida no intestino delgado. Nas técnicas disabsortivas com quadros de diarreia e esteatorreia as vitaminas lipossolúveis apresentam, frequentemente, queda nos seus níveis.

Mais da metade dos pacientes desenvolve deficiência de vitamina após 1 ano de cirurgia, tanto na DBP quanto na BGYR. Os estudos revelam que 2 a 4 anos após a técnica de DBP, 61 a 69% dos pacientes apresentam deficiência. A suplementação profilática não impede a deficiência em todos os pacientes, encontrando-se alterações agudas da visão independente do tempo de pós-operatório, sendo necessária a dosagem bioquímica anualmente (Tabela 82.9).

■ *Vitamina D*

A vitamina D faz parte do grupo de vitaminas lipossolúveis. A concentração de 25(OH)D inferior a 20 ng/ml é considerada deficiência; 62% das mulheres candidatas à cirurgia já apresentam hipovitaminose D. A diminuição na absorção de cálcio da dieta, leva ou não à hipocalcemia, mas quando ocorre, estimula a liberação do paratormônio (PTH), causando hiperparatireoidismo secundário. Sua absorção ocorre no jejuno e no íleo, em técnicas disabsortivas e mistas, GBP e BGYR, há intensa redução na absorção da vitamina D, pois os sais biliares não se misturam completamente. No estudo de Johnson *et al.* fica evidente a deficiência da vitamina D;

49% dos pacientes apresentaram níveis sanguíneos menores que 30 ng/ml, acompanhados de elevados níveis de PTH; os níveis de fosfatase alcalina (FA) também se apresentaram elevados devido ao PTH.

Tabela 82.9 Fonte, função, tratamento, deficiência e recomendação de consumo para vitamina A.

Sinais e sintomas	Mancha de Bitot Xerose e hiperqueratinização da pele Cegueira noturna Dificuldade de cicatrização Queratomalacia
RDA	900 µg/dia ♂ (19 a > 70 anos) 700 µg/dia ♀ (19 a > 70 anos) UL (2.800 a 3.000 mg/dia para ambos os sexos) 1 RAE = 1 µg de retinol, 12 µg de betacaroteno Em suplementos: 1 RE = 1 RAE
Diagnóstico	↓ vitamina A sérica ↓ retinol plasmático ↓ RBP
Valores bioquímicos normais	Plasma > 20 µg/dl
Fontes alimentares	Leite e derivados: manteiga, iogurtes, queijos Vísceras: fígado bovino, fígado de aves Ovo de galinha
Tratamento	Ausência de lesão córnea: 10.000 a 25.000 UI/dia de vitamina A VO por 1 a 2 semanas Com lesão córnea: 50.000 a 100.000 UI/dia durante 3 dias consecutivos, intramuscular, seguida de 50.000 UI/dia intramuscular, por 2 semanas Profilaxia: 10.000 UI/dia VO Verificar deficiência de ferro e cobre que pode prejudicar o metabolismo da vitamina A

RE: retinol equivalente; RAE: *retinol activity equivalents*; RDA: *recommended dietary allowances*;

RBPs: proteína ligadora de retinal; UL: limite superior; UI: unidades internacionais; VO: via oral.

Estudos mostram que 4 anos após a cirurgia, 63% dos pacientes apresentam deficiência de vitamina D e em 69% há aumento do PTH. Em outro achado clínico após 3 anos de acompanhamento os pacientes continuam a apresentar deficiência de

vitamina D e desenvolvem hiperparatireoidismo em técnicas como BGYR mesmo usando polivitamínicos.

Recentes estudos têm demonstrado a relação da vitamina D com DM2, isto porque 1,25(OH)₂ D ativa a transcrição do gene receptor da insulina humana, ativando a expressão do receptor de insulina, melhorando o transporte de glicose insulinomediado. No entanto, não há uma definição aceita universalmente para a concentração sanguínea ideal de 25(OH)D, complicando os ensaios de suplementação. Para a prevenção de raquitismo ou osteomalacia, concentração no soro de 25 mmol/ℓ de 25(OH)D é considerada suficiente; já para a prevenção de osteoporose e maximização da absorção de cálcio, uma concentração de 75 mmol/ℓ (10 ng/ml) é sugerida. É plausível que a vitamina D tenha um papel na melhora da secreção de insulina e sensibilidade (Tabela 82.10).

■ *Cálcio*

Em geral, 20 a 30% do cálcio ingerido são absorvidos no duodeno. Existência de vitamina D, acidez do suco gástrico, lactose, ocorrência moderada de gorduras, ingestão de proteínas e necessidades aumentadas estimulam a absorção de cálcio. Por outro lado, a deficiência de vitamina D, a ingestão excessiva de gorduras, sódio e fibras, a motilidade gástrica acelerada, o sedentarismo e os níveis elevados de fósforo diminuem a absorção.

Tabela 82.10 Fonte, função, tratamento, deficiência e recomendação de consumo para vitamina D.

Sinais e sintomas	Osteomalacia Deficiência de cálcio Aumento do número de fraturas
RDA	Apenas AI (ingestão adequada) e UL (nível máximo de ingestão) 5 µg/dia (19 a 50 anos) 10 µg/dia (51 a 70 anos) 15 µg/dia (> 70 anos) 50 µg/dia = UL 1 µg/dia = 40 UI ↓ 25-hidroxicolicalciferol

Diagnóstico	\downarrow fósforo sérico \downarrow PTH \downarrow fosfatase alcalina \downarrow cálcio urinário A concentração de cálcio plasmático pode ser baixa ou normal
Valores bioquímicos normais	25-hidroxivitamina D plasmática $\geq 30 \text{ ng/mL}$
Fontes alimentares	Leite integral, queijos, coxão mole, ovo de galinha, ostra, camarão, salmão, atum fresco, óleo de fígado de bacalhau, bacalhau seco
Tratamento	Deficiência: 50.000 UI/semana de ergocalciferol (D_2) VO ou IM por 8 semanas Suplementação: 400 a 800 UI/dia VO + citrato de cálcio Oferta de alimento-fonte Estimular exposição ao sol

RDA: *recommended dietary allowances*; PTH: paratormônio; UI: unidades internacionais; VO: via oral; IM: intramuscular.

Pacientes submetidos à BGYR ou à DBP/DS têm maior risco de alterações no metabolismo do cálcio. Após 4 anos de cirurgia, até 48% dos pacientes apresentam hipocalcemia acompanhada de hipovitaminose D (63%). O risco de deficiência de cálcio após a BGA é menor, mas não deve ser negligenciado, pois apesar de suas dosagens séricas estarem normais, o C-telopeptídio (CTX) sérico pode estar até 100% maior, indicando um *turnover* ósseo aumentado, diminuindo assim a densidade óssea.

Os mecanismos responsáveis pela perda de massa óssea podem ser a perda de peso em si, com perda de massas gorda e magra, ingestão insuficiente de cálcio, alterações hormonais (esteroides, hormônio de crescimento e insulina). Estudos evidenciam que tanto o conteúdo de tecido muscular quanto adiposo estão positivamente correlacionados à densidade mineral óssea (DMO).

O IMC é um importante determinante da massa óssea e está positivamente correlacionado à DMO, e a redução de peso, seja rápida ou a longo prazo, é fator de risco para osteoporose (Tabela 82.11).

■ Ferro

A homeostase corporal do ferro é mantida pela regulação da absorção intestinal. A

absorção pode ocorrer em todo intestino delgado, sendo mais eficiente no duodeno. Para ser absorvido, primeiro precisa ser solubilizado pelo ácido clorídrico presente no estômago e reduzido à forma ferrosa para tornar-se biodisponível.

Tabela 82.11 Fonte, função, tratamento, deficiência e recomendação de consumo para cálcio.

Sinais e sintomas	Hipocalcemia Tetania Hipertensão Hiperexcitabilidade neuromuscular Osteopenia/Osteoporose Cãibras nas pernas Osteomalacia Raquitismo
RDA	1.000 a 1.200 mg/dia UL = 2.500 mg/dia
Diagnóstico	↑ PTH ↓ cálcio iônico e sérico ↓ 25-hidroxicolicalciferol Alterações na densidade óssea
Valores bioquímicos normais	Cálcio total: 8,5 a 10,9 mg/dL Cálcio ionizado: 4,5 a 5,6 mg/dL
Fontes alimentares	Leite de vaca, leite de cabra, bebidas lácteas, queijos, sardinhas, ostras, semente de gergelim, amêndoas, castanha-do-pará
Tratamento	1.200 mg/dia, oferecer citrato de cálcio (melhor absorção) + vitamina D Iniciar com apresentações mastigáveis ou líquidas Dividir as doses em várias tomadas diárias de 500 a 600 mg/dia Administrar pelo menos 2 h após suplementação de polivitamínicos ou de ferro 1.700 mg/dia + vitamina D no período de perda de peso intensa (3 a 6 meses pós-operatório) Estimular o consumo de alimentos-fonte Prática de atividade física

RDA: *recommended dietary allowances*; PTH: paratormônio; UL: limite superior.

Todas as técnicas interferem de maneira diferente na absorção de ferro. Na técnica BGYR os principais mecanismos que interferem na absorção do ferro são a exclusão do duodeno, a diminuição da disponibilidade de receptores para o ferro, a aceleração do trânsito intestinal (diminuindo o tempo do ferro com a mucosa), a redução da ingestão de alimentos-fonte, a hipocloridria gástrica e a suplementação de outros micronutrientes como o cálcio, ocasionando deficiência de ferro e/ou anemia até 7 anos depois de cirurgia. A prevalência de deficiência alcança cerca de 20 a 49%, sendo que após a BGYR a deficiência é de 49 a 52% e os quadros de anemia ficam em torno de 35 a 74% 3 anos após a cirurgia.

O estudo de Skroubis *et al.*, que acompanharam pacientes submetidos a BGYR e DBP por 5 anos, mostrou que os níveis de ferritina sofreram redução em ambos os grupos durante os dois primeiros anos; no entanto, pacientes submetidos à BGYR apresentaram maior queda dos níveis.

Estudos envolvendo suplementação verificaram que em mulheres na idade fértil e climatério e em adolescentes muitas vezes a suplementação oral com sulfato ferroso (320 mg/dia), 2 vezes/dia, evitou a deficiência, mas foi insuficiente para evitar o surgimento da anemia. A justificativa para este achado é a baixa adesão ao tratamento, com irregularidade do uso da suplementação. Contudo, no pós-operatório, até 52% dos pacientes podem desenvolver deficiência de ferro e 74% anemia ferropriva após 3 anos do BGYR (Tabela 82.12).

■ Zinco

É constituinte de mais de 300 metaloenzimas que participam no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, e na síntese e degradação de ácidos nucleicos. Tem função no metabolismo energético e da vitamina A, na síntese de proteína, na estabilização de macromoléculas, na regulação de transcrição do DNA, na divisão celular e, ainda, armazena e libera insulina.

Tabela 82.12 Fonte, função, tratamento, deficiência e recomendação de consumo para ferro.

Sinais e sintomas	Anemia microcítica hipocrômica Disfagia, enteropatia, aumento da frequência cardíaca Fadiga
-------------------	---

	Taquicardia, palpitações
RDA	8 mg/dia ♂ 18 mg/dia ♀ (19 a 50 anos) UL = 45 mg/dia
Diagnóstico	Hemograma completo (\downarrow Hb e Ht e VCM) \downarrow ferro sérico \downarrow ferritina sérica \downarrow saturação de transferrina \uparrow transferrina \uparrow TIBC
Valores bioquímicos normais	60 a 170 μ g/dl
Fontes alimentares	Carne bovina, suína, de aves Vísceras: rim coração, figado Peixes e mariscos Ovos Leguminosas (feijão, lentilha, soja)
Tratamento	Dose profilática na menacme: 50 a 100 mg/dia de ferro elementar Deficiência: \geq 300 mg/dia de ferro elementar em 3 a 4 tomadas por via oral Oferecer alimentos-fonte de ferro e vitamina C Oferecer vitamina C (70 a 90 mg/dia) nas refeições que contenham ferro não heme

RDA: *recommended dietary allowances*; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; TIBC: capacidade total de ligação do ferro; UL: limite superior.

O sítio primário de absorção é o intestino delgado, principalmente o duodeno e as primeiras porções do jejuno, e depende da absorção de gordura. Estudos demonstram que mais de 50% dos pacientes submetidos a PDB/DS e cerca de 35% após BGYI apresentam baixos níveis de zinco. A intolerância alimentar aos alimentos-fonte, principalmente à carne vermelha, pode ser fator determinante para a manutenção dos baixos níveis (Tabela 82.13).

Considerações importantes

A suplementação de vitaminas se faz necessária no pós-operatório imediato. Muitas vezes são necessárias doses superiores as recommended dietary allowances (RDA). C

padrão para suplementação imediata deve seguir: polivitamínicos 1 a 2 dias pós-operatórios, citrato de cálcio com vitamina D₃ (1.200-2.000 mg/dia), ácido fólico (400 mg/dia), ferro 40 a 65 mg/dia e vitamina B12 > 350 mg/dia por via oral ou 1.000 mg/mês por via intramuscular.

Também pode ocorrer a necessidade de suplementação isolada de vitaminas e minerais. No entanto, é preciso avaliar se a suplementação com o polivitamínico permanecerá.

Tabela 82.13 Fonte, função, tratamento, deficiência e recomendação de consumo para zinco.

Sinais e sintomas	Hipogeusia (diminuição do paladar) Alterações olfatórias Inapetência Irritabilidade Dificuldade de cicatrização Diarreia Alopecia Perda de massa muscular Dermatite
RDA	11,0 mg/dia ♂ (acima de 19 anos) 8,0 mg/dia ♀ UL = 40 mg/dia (para ambos os sexos)
Diagnóstico	↓ níveis séricos e plasmáticos ↓ zinco na hemácia e leucócitos ↓ FAL ↓ testosterona plasmática
Níveis bioquímicos normais	Valor sérico 55 a 150 mg/dl
Fontes alimentares	Carne vermelha Peixes e frutos do mar Grãos: feijão, lentilha, soja Leite e derivados Arroz branco e integral Abacate Espinafre
Tratamento	60 mg/dia de zinco elementar, 2 vezes/dias Oferta de alimentos-fonte

Toxicidade

Aguda: diarreia, vômitos e febre
Crônica (uso de dosagem máxima a longo prazo):
depressão da função imune causando anemia
hipocrômica como resultado da deficiência de cobre

RDA: *recommended dietary allowances*; UL: limite superior; FAL: fosfatase alcalina.

Deve-se atentar para os cuidados no momento da prescrição e modo de administração a fim de otimizar os resultados e garantir a adesão dos pacientes.

- Os polivitamínicos devem conter 100% dos valores necessários diários em pelo menos 2/3 dos nutrientes
- Administrar, inicialmente, com formulações mastigáveis, líquidas ou pós
- Progredir conforme tolerância para cápsulas ou comprimidos
- Evitar apresentações de liberação prolongada ou comprimidos revestidos
- Dar preferência a formulações que contenham magnésio associado, especialmente para DBP/DS
- Evitar fórmulas infantis, pois geralmente são incompletas
- Não misturar polivitamínicos contendo ferro com suplementos de cálcio. São necessários intervalos de 2 h entre ambos
- A suplementação de cálcio deve ser feita por meio do citrato de cálcio de vitamina I
- Dividir as doses de cálcio em várias tomadas diárias de 500 a 600 mg
- Dividir as doses de ferro em 3 a 4 tomadas diárias, sempre acompanhadas de vitamina C e fruto-oligossacarídios, a fim de evitar a constipação intestinal e melhorar a flora intestinal
- Doses de 1.700 mg/dia de cálcio provenientes da dieta e suplementação são necessárias para evitar a perda de massa óssea durante o período de rápida perda de peso
- Em pacientes com anemia, evitar uso excessivo de chás em decorrência da interação com o tanino
- A maioria dos suplementos contém altas doses de betacaroteno (forma inativa de vitamina A), que não contribui para toxicidade da vitamina A.

Tabela 82.14 Principais suplementações isoladas para tratamento e prevenção.

Nutriente	Dosagem
Tiamina	20 a 30 mg/dia
Vitamina B12	> 350 µg/dia (pevenção oral) > 500 µg/dia (tratamento oral)
Citrato de cálcio	1.500 a 2.500 mg/dia
Ferro elementar	40 a 65 mg/dia (prevenção oral) 300 mg/dia (tratamento oral)
Vitamina A	10.000 A 100.000 UI/dia
Vitamina D	> 2.000 UI (colicalceferol)

Adaptada de Bordalo *et al.*, 2011.

Bibliografia recomendada

- Aills L, Blankenship J, Buffington C, Furtado M, Parrot J. ASMBS Allied Heal Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2008; 4:S73-S108.
- Alvarez JA, Asharaf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010:351-85.
- Alves LFA, Gonçalves RM, Cordeiro GV, Lauria MW *et al.* Beribéri pós-bypass gástrico: uma complicaçāo nāo tāo rara. Relato de dois casos e revisão de literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(3):564-68.
- Arone LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Rev*. 2002; 10:S105-15.
- Berti LV, Oliveira MR, Garrido AB. Gastroplastia vertical com bandagem. In: Garrido AB *et al.* Cirurgia da obesidade. São Paulo: Atheneu. 2002. p. 149-61.
- Bittar T, Moraes A, Benchimol A. Avaliação clínica pré e pós-operatória na cirurgia bariátrica. São Paulo: AC Farmacéutica. 2009. p. 11-134.
- Bordalo LA *et al.* Bariatric surgery: how and why to supplement. *Rev Assoc. Med. Bras.* 2011; 57(1):113-20.
- Buchwald, H. Consensus Conference Statement: Bariatric surgery for morbid obesity health implications for patients, health Professional and third-party payers. *J Am Coll Surg*. 2005; 200:593-604.
- Cabral MD. Tratamento clínico na obesidade mórbida. In: Garrido AB *et al.* Cirurgia da obesidade. São Paulo: Atheneu. 2002. p. 35-44.
- Cambi MPC. Marchesini JB. Acompanhamento clínico, dieta e medicação. In: Garrido AB *et al.* Cirurgia da obesidade. São Paulo: Atheneu. 2002. p. 45-64.

- AB *et al.* Cirurgia da obesidade. São Paulo. Atheneu. 2002, p. 255-72.
- Cotta-Pereira R, Benchimol AK. Cirurgia bariátrica: aspectos cirúrgicos. In: Nunes MA, Appolinário JC, Galvão AL, Coutinho W. Transtornos alimentares e obesidade 2^a ed. Porto Alegre: Artmed. 2006. p. 353-366.
- Cozzolino SMF, Bortoli MC, Cominetti C. Grupo dos óleos e gorduras. In: Philippi ST. Fundamentos básicos da nutrição. São Paulo: Manole. 2008. p. 167-208.
- Cumming DE, Weigle DS, Frayo RS *et al.* Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss of gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002; 346(6):1623-30.
- Dunker KLL, Alvarenga M, Moriel P. Grupo do leite, queijo e iogurte. In: Philippi ST. Fundamentos básicos da nutrição. São Paulo: Manole. 2008. p. 99-166.
- Fandiño JN, Appolinário JC. Avaliação psiquiátrica da cirurgia bariátrica. In: Nunes MA, Appolinário JC, Galvão AL, Coutinho W. Transtornos alimentares e obesidade 2^a ed. Porto Alegre: Artmed. 2006. p. 367-374.
- Farias LM, Coelho MPSS, Barbosa RF, Santos GS, Marreiro DN. Aspectos nutricionais em mulheres obesas submetidas à gastroplastia vertical com derivação gastrojejunal em Y de Roux. *Rev Bras Nutr Clin.* 2006; 21(2):99-103.
- Flancbaum L, Belsley S. Preoperative nutritional status of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *J Gastrointest Surg.* 2006 Jul-Aug; 10(7):1033-7.
- Folope V, Coëffier M, Dèchelotte P. Carences nutritionnelles liées à la chirurgie de l'obésité. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2007; 31(4):369-77.
- Hidalgo L, Clave EP, Estorch M, Rodrigues-Espinosa J, Rovati *et al.* Effect of cholecystokin – A receptor blockade on postprandial insulinemia and gastric emptying in humans. *Neurogastroenterol.* 2008; 14:519-25.
- Hojo VE, Melo JM, Nobre LN. Alterações hormonais após cirurgia bariátrica. *Rev Bras Nutr Clin.* 2007; 22(1):77-82.
- Johnson JM, Maher JW, Demaria EJ, Downs RW, Wolfe LG, Kellum JM. The long term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg.* 2006; 243(5): 701-5.
- Kaila B, Raman M. Obesity: a review of pathogenesis and management strategies. *Can J Gastroenterol.* 2008; 22(1):61-8.
- Kushner R. Managing the obese patient after bariatric surgery: a case report of severe malnutrition and review of the literature. *JPEN.* 2000; 24:126-32.
- Lima K, Costa MC *et al.* Micronutrient deficiencies in the pre-bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig.* 2013; 26(S1):63-6.
- Malone M. Recommended nutritional supplements for bariatric surgery patients. *Annu Pharmacother.* 2008; 42(12):1851-8.
- Marchesini JB. Balão intragástrico. In: Garrido AB *et al.* Cirurgia da obesidade. São

Paulo: Atheneu. 2002. p. 61-9.

Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ *et al.*; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the preoperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity* (Silver Spring). 2009 Apr; 17 Suppl 1: S1-70, v. doi: 10.1038/oby.2009.28. Erratum in: *Obesity* (Silver Spring). 2010 Mar; 18 (3): 649.

Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Compo JM, Collazo-Clavel M, Spitz AF *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2008; 4:S109-84.

Olbers T, Björkman S, Lindroos AK. Body composition, dietary intake, and energy expenditure after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic vertical banded gastroplasty. *Annals of Surgery* 2006; 244:715-22.

Pereira FA, Castro JAS, Santos JE, Foss MC, Paula FJA. Impact of market weight loss induced by bariatric surgery on bone mineral density and remodeling. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007; 40:509-17.

Philippi ST, Jaime PC, Ferreira CM. Grupo de frutas, legumes e verduras. In: Philippi ST. Fundamentos básicos da nutrição. São Paulo: Manole. 2008. p. 69-98.

Quadros MRR, Savaris AN, Ferreira MV, Branco Filho AB. Intolerância alimentar no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. *Rev Bras Nutr Clin* 2007; 22(1):15-9.

Rangel LOB, Faria VSP, Magalhães EA *et al.* Perfil de saúde e nutricional de pacientes portadores de obesidade mórbida candidatos à cirurgia bariátrica. *Rev Bras Nutr Clin*. 2007; 22(2):214-9.

Repetto G, Rizzoli J. Cirurgia bariátrica: acompanhamento clínico. In: Nunes MA, Appolinário JC, Galvão AL, Coutinho W. Transtornos alimentares e obesidade. 2^a ed. Porto Alegre: Artmed. 2006. p. 343-52.

Saris WHM. Very-low calorie diets and sustained weight loss. *Obes Res*. 2001; 9: 295S -301S.

Sarwer DB, Wadden TA, Moore RH, Baker AW, Gibbons LM, Raper SE, Willian NN. Preoperative eating behavior, postoperative dietary adherence and weight loss following gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2008; 4(5):640-6.

- Scott SM. Nutritional and metabolic complications of bariatric surgery. *The American J Med Sciences*. 2006; 331(4):221-5.
- Skrubis G, Anesidis S, Kehagias *Let al.* Roux-en-Y gastric bypass *versus* a variant of BPD in a non-superobese population: prospective comparision of the efficacy and the incidence of metabolic deficiencies. *Obes Surg*. 2006; 16:488-95.
- Soares CC, Falcão MC. Abordagem nutricional nos diferentes tipos de cirurgia bariátrica. *Rev Bras Nutr Clin*. 2007; 22(1):59-64.
- Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(3):446-64.

Prevenção e Tratamento de Deficiências de Vitamina B1, Vitamina B12 e Ácido Fólico no Paciente Bariátrico

Daniéla Oliveira Magro

Introdução

Os diferentes procedimentos cirúrgicos frequentemente causam complicações nutricionais e metabólicas variadas. A incidência de deficiências nutricionais é comum tanto nas cirurgias disabsortivas como nas restritivas e nas mistas.

Algumas deficiências nutricionais detectadas no pós-operatório podem, de modo equivocado, ser atribuídas à intervenção cirúrgica, pois poucos são os estudos que avaliaram o perfil de vitaminas e minerais no pré-operatório.

Um estudo alemão realizado com 51 sujeitos submetidos ao *sleeve* gástrico encontrou deficiência de 27% de vitamina D (25-OH); 29% de ferro; 11% de vitamina B6; 9% de vitamina B12 e 6% de ácido fólico no pré-operatório.

Outro estudo americano que avaliou as deficiências de vitamina D (25-OH) vitamina B12, folato e ferro no pré-operatório, observou que a prevalência de deficiência de algum desses micronutrientes era de 25% nas cirurgias disabsortivas; 12% nas cirurgias restritivas e 17% no *bypass* gástrico.

As deficiências de vitaminas B6, B12, ácido fólico e ferro tendem a aumentar após a intervenção cirúrgica, independentemente da técnica adotada.

Estudos prévios são importantes no pré-operatório, assim como o seguimento no pós-operatório. Um protocolo de avaliação bioquímica deve ser adotado conforme as

necessidades específicas de cada indivíduo. Deve-se avaliar a melhor maneira de administração de cada suplemento nutricional, a quantidade preconizada e a periodicidade de avaliação, de acordo com as diferentes técnicas cirúrgicas.

Todos os procedimentos cirúrgicos induzem a algum grau de desnutrição, seja por redução do volume e modificação na escolha dos alimentos, seja pela má absorção dos nutrientes.

No pós-operatório, podem ocorrer vários distúrbios nutricionais, entre eles, a deficiência de vitaminas do complexo B, principalmente a cobalamina (vitamina B12), a tiamina (vitamina B1) e o ácido fólico (vitamina B9), sobre as quais iremos discorrer neste capítulo.

Deficiência de vitamina B1 (tiamina)

A vitamina B1 ou tiamina é hidrossolúvel e absorvida no jejuno proximal. É encontrada em legumes, carne de porco, aves, cereais integrais, nozes e castanhas. Ela é essencial no metabolismo dos carboidratos.

O estoque humano de vitamina B1 é de aproximadamente 25 a 30 mg, com maiores concentrações no músculo esquelético, cérebro, fígado e rins. Entretanto, os níveis de tiamina podem ser depletados após 2 ou 3 semanas de deficiência alimentar ou má absorção. Durante os períodos de baixa ingestão de tiamina, o cérebro é o último tecido a perder seus estoques. O seu excesso é excretado pela urina, com uma pequena proporção excretada pela bile.

Em 1933, Peters e Thompson verificaram que a tiamina participava de mais de uma fase do metabolismo das células cerebrais. A deficiência desta vitamina resulta em mudanças importantes no metabolismo e em toxicidade no sistema nervoso central (SNC). Por suas funções essenciais ao sistema nervoso, a tiamina é conhecida como vitamina antineurítica.

Vômitos persistentes, dieta deficiente em vitaminas ou a utilização excessiva de tiamina pelo corpo podem resultar em um estado grave de depleção dessa vitamina em um curto período de tempo, produzindo sintomas de beribéri.

Tanto o beribéri seco como o úmido são doenças indicativas de deficiência de tiamina, sendo a primeira relativa ao sistema nervoso e a segunda, ao sistema

cardiovascular.

O beribéri seco é a síndrome de alterações neurológicas periféricas. É mais comum em pacientes com restrição calórica e inatividade física. É caracterizado por alterações sensoriais e motoras, que são bilaterais e simétricas. Geralmente se manifesta com dor, parestesia e perda de reflexos. Inicia com parestesias nos artelhos, queimação nos pés, cãibras nas panturrilhas e dores nas pernas. A continuidade da deficiência leva à perda da sensação vibratória e posicional dos dedos, à atrofia da panturrilha e ao pé caído.

No sistema nervoso, a deficiência de tiamina pode levar à síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK). Esta síndrome é caracterizada por oftalmoplegia, ataxia, perda de memória e está associada ao alcoolismo e à desnutrição. Cerca de 30 a 80% dos alcoólatras apresentam sinais laboratoriais compatíveis com a deficiência de tiamina.

O álcool inibe a absorção de tiamina, interferindo no movimento da mesma através da membrana basolateral. Os mecanismos de obtenção de energia a partir da tiamina ficam prejudicados podendo causar despolarização, prejudicando o potencial de membrana e levando à degeneração neural.

No beribéri úmido, há mau funcionamento cardíaco e edema generalizado. Geralmente se manifesta no paciente com ingestão calórica elevada e atividade física extenuante.

Ainda perduram os estudos quanto à fisiologia da tiamina, a começar por sua absorção e transporte, já que há questões ainda não esclarecidas. Sabe-se que a tiamina, quando ingerida em baixa concentração, é absorvida no intestino delgado. A maior absorção ocorre no jejuno e íleo.

A recomendação atual de tiamina (*dietary reference intake [DRI]*) é de 1,4 mg/dia. Os grupos que necessitam de quantidades maiores desta vitamina são os de pacientes sob terapia renal, hemodiálise ou diálise peritoneal, aqueles com síndrome de má absorção, pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico da obesidade, gestantes e lactantes.

O bypass gástrico está associado à deficiência de tiamina como consequência direta da ressecção de maior porção intestinal e diminuição da área gástrica, bem como náuseas, vômitos e a ingestão inadequada de vitamina B1.

Casos de beribéri são descritos como complicações do pós-operatório da cirurgia bariátrica, aparecendo entre 4 e 12 semanas, mais comumente em mulheres jovens que

apresentam vômitos prolongados. Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes são de beribéri seco com parestesias e dor em membros, de SWK com nistagmo, confabulação e confusão mental.

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por meio de medida da tiamina sérica, da excreção urinária de tiamina e da atividade da transcetolase de eritrócitos.

A tiamina sérica não é um indicador sensível do estado nutricional. A ativação da apo-transcetolase no eritrócito, lisado pela tiamina difosfato adicionada *in vitro*, tem-se tornado o índice mais aceito – e mais amplamente utilizado – do estado nutricional relativo à tiamina. Um coeficiente de ativação $> 1,25$ é indicativo da deficiência e $< 1,15$ é considerado adequado em relação ao estado nutricional.

Pesquisadores observaram que 15% dos candidatos ao tratamento cirúrgico da obesidade apresentavam deficiência de vitaminas no pré-operatório. Dados obtidos deste estudo mostraram que a diferença era significativa entre a etnia e os níveis de tiamina. Cerca de 6,7% dos brancos apresentaram deficiência de tiamina, contra 31% dos afro-americanos e 47% dos hispânicos. Sem considerar a etnia, outros estudos encontraram deficiência de tiamina em 5,5% dos indivíduos que seriam submetidos ao *sleeve* gástrico e em 22% nos indivíduos que seriam submetidos ao *bypass* gástrico.

No pós-operatório, a prevalência de neuropatia encontrada foi de 16%. Os fatores de risco observados foram a quantidade de perda de peso, a persistência de sintomas gástricos, a não aderência ao acompanhamento nutricional, a redução de albumina e transferrina, complicações pós-operatórias e derivação gastrojejunal no *bypass* gástrico.

Outro estudo recente, que avaliou a deficiência de tiamina no *bypass* gástrico, após 1 ano de tratamento cirúrgico, observou que 16% dos sujeitos apresentavam deficiência e que estes valores aumentaram para 27% após 3 anos de cirurgia.

Independentemente da cirurgia adotada há aumento nas necessidades de vitaminas, e a tiamina deve ser monitorada uma vez que sua deficiência pode causar distúrbios neurológicos.

Os sujeitos que apresentam episódios de náuseas e vômitos podem necessitar de tratamento sublingual, intramuscular ou intravenoso de tiamina. Náuseas e vômitos são comuns no pós-operatório imediato em todos os procedimentos cirúrgicos. A

deficiência de tiamina causada pela persistência de vômitos pode depletar seus estoques. Os sintomas de SWK são mais observados nos pacientes submetidos ao bypass após 2 semanas de vômitos persistentes.

Quando ocorrerem os primeiros sintomas de neuropatia, o tratamento deve ser realizado com administração oral de 20 a 30 mg/dia de tiamina até que estes desapareçam. Pacientes sintomáticos geralmente necessitam de 100 mg/dia de tiamina parenteral por aproximadamente 7 a 14 dias e então 10 mg/dia (oral) até a recuperação completa dos sintomas neurológicos. Esta recomendação independe do procedimento cirúrgico. Metade dos pacientes apresenta melhora completa com o tratamento e a outra parte apresenta apenas melhora parcial ou não tem benefícios.

Alguns pesquisadores sugerem a suplementação oral ou parenteral de tiamina no pós-operatório imediato, com prognóstico favorável para a maioria dos pacientes. Na banda gástrica, a recomendação profilática é de 50 a 100 mg/dia. No bypass gástrico de 300 a 500 mg/dia (oral) e no *duodenal switch*, a suplementação pode ser necessária, porém, monitorada.

A tiamina não pode ser produzida e estocada e depende de fontes exógenas. Os estudos recomendam aos candidatos à cirurgia bariátrica a suplementação profilática ao longo da vida uma vez que as complicações neurológicas podem aparecer após décadas de intervenção cirúrgica.

Vitamina B12 (cobalamina) e vitamina B9 (ácido fólico)

As vitaminas B12 e o ácido fólico, como são comumente chamadas, estão envolvidas na maturação das células vermelhas. Geralmente, tanto a deficiência de vitamina B12 como de ácido fólico podem levar à anemia macrocítica, condição caracterizada por pouca produção de células vermelhas e diminuição da habilidade de transporte de oxigênio.

Vitamina B12 (cobalamina)

A vitamina B12 (cobalamina) é sintetizada exclusivamente por microrganismos. Está presente em todos os tecidos animais, de modo que a fonte natural desta vitamina na dieta restringe-se aos alimentos de origem animal (especialmente leite, carnes e ovos).

A vitamina B12 está envolvida no metabolismo dos carboidratos e lipídios, sendo essencial para o crescimento.

Sua deficiência pode ocasionar transtornos hematológicos, neurológicos e cardiovasculares, além de aumentar os níveis de homocisteína, sendo que esse último pode contribuir para o desenvolvimento de doenças ateromatosas. O diagnóstico precoce da deficiência de vitamina B12 é de grande importância para evitar danos irreversíveis.

A vitamina B12 é liberada pela digestão de proteínas de origem animal, sendo depois degradada pelas proteases pancreáticas, com consequente transferência da molécula de vitamina B12 para o fator intrínseco gástrico (FI) produzido pelas células parietais do estômago. A ligação da vitamina B12 ao FI forma um complexo na mucosa, que resiste às enzimas proteolíticas do lúmen intestinal e que, posteriormente, adere aos receptores das células epiteliais do íleo terminal, no qual a vitamina B12 é absorvida e ligada a um transportador plasmático, sendo, em seguida, lançada na circulação. Na ausência do FI, a absorção da vitamina B12 é prejudicada e, finalmente, ocorre a sua deficiência.

Comparada com a população geral, a deficiência de vitamina B12 é mais prevalente em candidatos ao tratamento cirúrgico. A prevalência de déficit antes da cirurgia varia de 5 a 21% no *bypass* gástrico e de 9 a 11,5% no *sleeve* gástrico.

Em estudos recentes, a diminuição de B12, aos 12 meses de cirurgia, variou de 11 a 33% no *bypass* gástrico e de 17,2 a 20% no *sleeve* gástrico.

Na cirurgia bariátrica ou na gastrectomia, pode ocorrer deficiência de vitamina B12 causada por falha na absorção da cobalamina, consequência da inabilidade de síntese do FI, pH do ácido gástrico e absorção no íleo. A falha na absorção da vitamina B12 resulta em deficiências clínicas entre 1 e 9 anos de cirurgias tipo *bypass* (60%) e *sleeve* gástrico (42%).

Outra causa da deficiência de vitamina B12 inclui a intolerância alimentar no pós-operatório, principalmente à carne vermelha, no primeiro ano de cirurgia.

A deficiência assintomática de vitamina B12 pode ocorrer por longos períodos antes do aparecimento de qualquer sinal ou sintoma clínico, desencadeando uma deficiência crônica que, se mantida durante anos, pode levar a manifestações neurológicas irreversíveis. De acordo com a literatura, a suplementação corrigiu 81%

dos casos de deficiência.

As manifestações clínicas da deficiência de vitamina B12 são polimórficas, variando de estados brandos até condições muito graves. De modo geral, é um transtorno que se manifesta por um quadro clássico caracterizado por anemia megaloblástica (glóbulos vermelhos grandes e imaturos) associada a sintomas neurológicos, com frequente aparecimento da tríade fraqueza, glossite e parestesias, além de incontinência urinária e perda da visão por injúrias do nervo óptico. Danos neurológicos podem ocorrer mesmo na ausência de anemia. As alterações hematológicas típicas da deficiência de vitamina B12 são caracterizadas pela diminuição de hemoglobina e contagem plaquetária.

Os níveis de vitamina B12 são considerados baixos para a população bariátrica, quando as concentrações estão entre 200 e 400 pg/ml (normal 400 a 1.100 pg/ml). Estudos demonstraram que cerca de 30 a 37% dos pacientes operados apresentam deficiência de vitamina B12 (< 350 pg/ml), entre 1 e 9 anos de cirurgia.

Os sintomas da deficiência são rapidamente reduzidos quando a vitamina B12 é suplementada de maneira intramuscular. Por outro lado, erupção acneiforme pode ocorrer após a administração diária de megadoses de vitamina B12, a qual desaparece prontamente ao ser interrompida a suplementação.

Alguns autores sugerem que a suplementação de vitamina B12 deve ser iniciada aos 6 meses de cirurgia. Doses de 1.000 mg mensais administradas por via intramuscular são efetivas para evitar alterações hematológicas e neurológicas causadas pela deficiência de vitamina B12 no pós-operatório de *bypass* gástrico. Após a cirurgia de banda gástrica ajustável (BGA) e DBP (*Scopinaro ouduodenal switch*), a administração da suplementação de vitamina B12 pode ser por via sublingual, 350 mg/dia, ou por meio de *spray* nasal de 500 mg/semanal. A suplementação deve ser iniciada brevemente no pós-operatório e administrada de forma contínua.

A administração de vitamina B12 intravenosa está associada ao choque anafilático e deve ser evitada.

O diagnóstico precoce da deficiência de vitamina B12, principalmente nos casos subclínicos, deve ser verificado. Para isso, o monitoramento sérico deve ser realizado no pré-operatório e, posteriormente, a cada semestre ou mais precocemente, nos casos de deficiência. A análise de 2 enzimas dependentes de cobalamina, o ácido

metilmalônico e a homocisteína, têm sido atualmente a técnica mais acurada para avaliar a deficiência de cobalamina intracelular.

O ácido metilmalônico aumenta na deficiência de B12, na qual os valores ficam muito acima dos normais (0,1 a 0,4 mmol), com valores de 50 a 100 mmol. A homocisteína pode estar elevada em casos de deficiência de vitamina B12 e pode também ser utilizada como um marcador sérico.

Os operados devem ser monitorados por toda a vida, pois anemia grave pode ocorrer com ou sem suplementação. A deficiência subclínica da vitamina B12 pode contribuir silenciosamente para problemas cardíacos e neurológicos, desde os de ordem sensorial até os distúrbios psiquiátricos e da aprendizagem.

Ácido fólico

O ácido fólico, ou folato, é essencial para reações de transferência de carbono, sendo um importante cofator na síntese de DNA. Apesar de a absorção de folato ocorrer preferencialmente na porção proximal do duodeno, ela pode ocorrer ao longo de todo intestino após uma adaptação fisiológica do tratamento cirúrgico.

Os fatores que aumentam o risco de deficiência de ácido fólico incluem falta de seguimento do indivíduo, alimentação inadequada, não adesão ao uso de polivitamínico, má absorção e uso de medicamentos (anticonvulsivante, contraceptivo oral e medicamentos utilizados no tratamento de cânceres).

A deficiência de ácido fólico após o *bypass* gástrico é menos comum do que a deficiência de vitamina B12. Pode ocorrer em função da diminuição da ingestão de alimentos ou do uso de suplementação. Os estudos mostram que a deficiência de folato ocorre entre 3,4 e 65% dos pacientes submetidos ao *bypass*. Os estudos demonstraram que os níveis séricos começam a diminuir aos 6 meses de cirurgia, e se acentuam no pós-operatório tardio: 52%, 35% e 28% aos 12; 24 e 36 meses de cirurgia, respectivamente.

Embora a literatura seja restrita sobre as necessidades de suplementação de vitaminas no *sleeve* gástrico, alguns trabalhos mostraram que 40% dos indivíduos submetidos a essa técnica cirúrgica precisaram de suplementação aos 24 meses de cirurgia. Outros estudos que avaliaram as deficiências de vitaminas no pré-operatório

encontraram deficiências de ácido fólico entre 5,5 e 24% dos candidatos ao *sleeve* e, aos 12 meses de cirurgia, a deficiência persistiu entre 12,4 e 13,8%.

Os autores atribuem a deficiência de folato no pós-operatório do *sleeve* gástrico às modificações anatômicas e fisiológicas no trato gastrintestinal, como também à escolha dos alimentos e à diminuição da ingestão de legumes e vegetais verde-escuros, ricos em folato, e à perda de seguimento e consequentemente intervenção de suplementos.

Frequentemente, as deficiências de vitamina B12 e folato acontecem de modo concomitante e podem causar hiper-homocisteinemia, aumentando o fator de risco para aterosclerose, câncer e transtornos psiquiátricos.

Os indivíduos com deficiência de folato apresentam esquecimento, irritabilidade, hostilidade e até mesmo comportamentos paranoicos. Níveis elevados de homocisteína podem indicar diminuição dos níveis séricos de folato e maior risco para defeito na formação do tubo neural e para doenças cardiovasculares e/ou estresse oxidativo na população não bariátrica.

Preconiza-se que a suplementação de ácido fólico seja de 1 mg/dia. A suplementação acima dessa dosagem não é recomendada, pois pode mascarar a deficiência de vitamina B12. A homocisteína é o indicador mais sensível de deficiência dos níveis de ácido fólico associado ao folato eritrocitário.

Além dos fatores citados anteriormente, vale lembrar que a deficiência de ácido fólico em gestantes está associada a maior risco de defeito no tubo neural em recém-nascidos. Portanto, a suplementação e o monitoramento constante das mulheres em idade fértil, incluindo pacientes pré e pós-cirúrgicas, são essenciais na prevenção de defeitos no tubo neural de fetos em desenvolvimento.

As deficiências de ácido fólico no pré-operatório estão de forma direta associadas às escolhas alimentares.

Os estudos referenciados neste capítulo mostram que as prevalências de deficiências de vitaminas variam em função da população estudada e também das variáveis que lhe competem do ponto de vista cultural, econômico e ambiental.

A quantidade de ácido fólico existente nos polivitamínicos basicamente corrige a deficiência na grande maioria dos pacientes bariátricos pós-cirúrgicos.

Diante deste panorama, os estudos são ferramentas que podem auxiliar na

elaboração de um protocolo clínico e nutricional a ser aplicado no pré-operatório e seguido no pós-operatório, independentemente da técnica cirúrgica adotada pela equipe.

Considerações finais

A deficiência de micronutrientes é comum no tratamento cirúrgico da obesidade. Os indivíduos devem ser informados sobre os possíveis sintomas associados às deficiências de vitaminas no pós-operatório. Medidas preventivas incluem a início precoce de suplementação de forma continuada, bem como o seguimento frequente desses pacientes.

A maioria dos polivitamínicos disponíveis no mercado não é adequada para suprir os déficits de vitaminas B1 e B12 no pós-operatório de cirurgia bariátrica. Assim, suplementos adicionais devem ser incorporados no seguimento do paciente.

O número de deficiências nutricionais é maior em sujeitos que não seguem o acompanhamento clínico e nutricional como também aos que não fazem adesão as suplementações indicadas.

Os indivíduos devem ser informados no pré-operatório sobre o aumento da morbidade e das sequelas (que podem ser irreparáveis) causadas pela deficiência de vitaminas e minerais após as cirurgias, principalmente em função da não aderência à suplementação. A suplementação de vitaminas e minerais é obrigatória e de extrema importância e o paciente deve entender as razões pelas quais ele precisa aderir rigorosamente a essa medida.

Bibliografia recomendada

Aarts EO, van Wageningen B, Janssen IM, Berends FJ. Prevalence of anemia and related deficiencies in the first year following laparoscopic gastric bypass for morbid obesity. *J Obes*. 2012;19:3705.

Aills L, Blankenship J, Buffington C, Furtado M. Bariatric nutrition: suggestions for the surgical weight loss patient. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2008; 4(5 Suppl), S73-108.

Alvarez V, Cuevas A, Olivos C, Berry M, Farías MM. Micronutrient deficiencies one year after sleeve gastrectomy. *Nutr Hosp*. 2014 Jan 1;29(1):73-9.

- Alves LFA, Gonçalves RM, Cordeiro GV, Lauria MW, Ramos AV. Beribéri pós Bypass Gástrico: uma complicaçāo não tão rara. Relato de dois casos e revisão da literatura. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006; 50(3): 564-8.
- Becker DA, Balcer LJ, Galetta SL. The neurological complications of nutritional deficiency following bariatric surgery. J Obes. 2012.
- Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, McDowell I, Gorringe A. Oral vitamin B12versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. Fam Pract. 2006; 23(3): 279-85.
- Chen M, Krishnamurthy A, Mohamed AR, Green R. Hematological disorders following gastric bypass surgery: emerging concepts of the interplay between nutritional deficiency and inflammation. Biomed Res Int. 2013;205467.
- Damms-Machado A, Friedrich A, Kramer KM, Stingel K, Meile T, Küper MA, Königsrainer A, Bischoff SC. Pre- and postoperative nutritional deficiencies in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. Obes Surg. 2012 Jun;22(6):881-9.
- Ernst B, Thurnheer M, Schmid SM, Schultes B. Evidence for the necessity to systematically assess micronutrient status prior to bariatric surgery. Obesity Surgery. 2009; 19(1): 66-73.
- Flancbaum L, Belsley S, Drake V, Colarusso T, Tayler E. Preoperative nutritional status of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. J Gastrointest Surg. 2006; 10(7):1033-7.
- Gasteyger C, Suter M, Calmes JM, Gaillard RC, Giusti V. Changes in body composition, metabolic profile and nutritional status 24 months after gastric banding. Obesity Surgery. 2006; 16(3): 243-50.
- Gudzune KA, Huizinga MM, Chang HY, Asamoah V, Gadgil M, Clark JM. Screening and diagnosis of micronutrient deficiencies before and after bariatric surgery. Obes Surg. 2013 Oct; 23(10):1581-9.
- Kwon Y, Kim HJ, Lo Menzo E, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. Surg Obes Relat Dis. 2013 Dec 17. pii: S1550-7289(13)00399-7.
- Ledoux S, Calabrese D, Bogard C, Dupré T, Castel B, Msika S, Larger E, Coupaye M. Long-term evolution of nutritional deficiencies after gastric bypass: an assessment according to compliance to medical care. Ann Surg. 2014 Jun;259(6):1104-10.
- Mafra D, Cozzolino SMF. Vitamina B12 (Cobalamina). In: Cozzolino, SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. Barueri: Manole, 2007. pp. 400-10.

Magro DO, Ueno M, Callejas-Neto F, Pareja JC. Deficiência de micronutrientes pós cirurgia bariátrica: Vitamina B12, vitamina B1 e ferro. Bariátrica e Metabólica. 2007; (2): 99-102.

Majumder S, Soriano J, Louie Cruz A, Dasanu CA. Vitamin B12 deficiency in patient undergoing bariatric surgery: preventive strategies and key recommendations. Surg Obes Relat Dis. 2013 Nov-Dec;9(6):1013-9.

Pech N, Meyer F, Lippert H, Manger T, Stroh C. Complications and nutrient deficiencies two years after sleeve gastrectomy. BMC Surg. 2012 Jul 5;12:13.

Peters RA, Thompson RH. The Biochemical Jornal Volume XXVIII: 916-925, 193-CXXXI. Pyruvic acid as an intermediary metabolite in the brain tissue of avitaminous and normal pigeons. Nutr Rev. 1975 Jul;33(7):211-2.

Saab R, El Khoury M, Farhat S. Wernicke's encephalopathy three weeks after sleeve gastrectomy. Surg Obes Relat Dis. 2013 Dec 12.

Silva VL, Cozzolino SMF. Vitamina B1 (Tiamina). In: Cozzolino, SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. Barueri: Manole, 2007. pp. 325-35.

Thampi A, Corprew JrRNL, Barker M, Pories WJ. Nutritional consequences and management. In: Pitombo C, Jones KB, Higa KD, Pareja JC. Obesity surgery principles and practice. New York: Mc Graw Hill, 2008. pp. 319-26.

van Rutte PW, Aarts EO, Smulders JF, Nienhuijs SW. Nutrient deficiencies before and after sleeve gastrectomy. Obes Surg. 2014 Apr 7.

Yeager SF. Role of the dietitian in a multidisciplinary bariatric program. Bariatric Nursing and Surgical Patient Care. 2008; 3(2): 107-16.

Prevenção da Deficiência de Vitamina D e Cálcio e Perda Óssea após Cirurgia Bariátrica

Regina Matsunaga Martin, Bruno Ferraz de Souza e Pedro Henrique S. Corrêa

Introdução

A obesidade é uma doença crônica cuja prevalência vem aumentando progressivamente em todo o mundo. À medida que a prevalência da obesidade aumenta, o número de indivíduos com obesidade de alto risco (índice de massa corporal [IMC] > 40 kg/m²) tem se elevado substancialmente e contribuído para o aumento das cirurgias bariátricas (CB).

Do ponto de vista funcional, podemos classificar as CB em três categorias, conforme está na base de informações médicas baseada em evidências, revisada por pares UpToDate® <<http://www.uptodate.com/home/index.html>>:

- Procedimentos puramente restritivos que incluem a gastroplastia vertical (GV) e a colocação de banda gástrica ajustável por laparoscopia (BGLA) ou por via convencional (BGA)
- Procedimentos combinados, como a derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR), que promovem alguma restrição, mas têm por objetivo causar mudanças nas vias neurais e hormonais relacionadas com o apetite e a saciedade. De modo geral, a má absorção que geralmente ocorre após uma cirurgia de DGYR limita-se aos micronutrientes
- Procedimentos predominantemente mal absorptivos, que incluem a derivação biliopancreática (DBP) e a biliopancreática com duodenal switch (DBP/DS), que se diferencia da primeira pela preservação do piloro. Estas cirurgias causam grave

má absorção tanto de macro como de micronutrientes.

Além dos procedimentos citados, variantes dessas técnicas clássicas têm sido realizadas. No entanto, para fins didáticos, e considerando as técnicas mais utilizadas, procuraremos nos referir às técnicas cirúrgicas por suas categorias ou por suas siglas já consagradas na literatura médica.

Por ser uma doença complexa, capaz de envolver ampla gama de patologias associadas, a obesidade requer dos médicos atenção específica não só no pós-operatório, mas também no pré-operatório das CB. Esta seção discutirá basicamente os problemas relacionados com o metabolismo mineral e ósseo, com destaque para as medidas preventivas que podem ser tomadas durante as avaliações pré e pós-operatórias (suplementação de cálcio e vitamina D), e em como abordar as complicações ósseas detectadas após as CB.

O metabolismo mineral e ósseo na obesidade

A doença osteometabólica decorrente da CB é uma complicação clínica bem reconhecida. Embora geralmente resultante de um componente mal absortivo, alterações no metabolismo ósseo também podem ser observadas em pacientes submetidos a procedimentos restritivos.

Estudos epidemiológicos indicam que a densidade mineral óssea (DMO) está aumentada em obesos, mas os mecanismos pelos quais a obesidade influencia a DMO não são bem conhecidos. O efeito protetor da obesidade no osso deve envolver: o aumento da aromatização de androgênios em estrogênios pelo tecido adiposo, especialmente em mulheres pós-menopausa; a diminuição da concentração sérica da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG); os níveis aumentados da insulina bem como o estímulo para a formação óssea induzido pelo aumento de carga mecânica representada pelo excesso de peso. Além disso, tem sido proposto que a associação da DMO à massa de gordura possa ser mediada por fatores hormonais produzidos pelos adipócitos, como a leptina e a adiponectina.

Recentemente, um estudo com base na avaliação de 1.377 mulheres brancas pós-menopausa não hispânicas, estratificadas por valores de IMC, mostrou que a DMO do fêmur dessas mulheres e a sua resistência óssea a fraturas não se correlacionaram

positivamente com a quantidade de massa gorda ou peso corporal total, mas sim com a proporção de massa magra (basicamente músculo). Resultados similares já foram descritos em crianças, adultos jovens e idosos. Verificou-se ainda que, apesar de as mulheres mais obesas relatarem maior número de quedas, apresentarem resistência femoral reduzida e forças traumáticas aumentadas em relação ao aumento do peso corporal, elas tiveram menor incidência de fratura do fêmur proximal e de coluna que as demais. Na opinião dos pesquisadores, isso decorre do fato de o tecido adiposo subcutâneo das mulheres mais obesas amortecer as forças de impacto representadas pelas quedas. No entanto, esta vantagem não se estendeu às fraturas em extremidades, em que a quantidade de tecido adiposo é menos importante.

Outro achado frequente em pacientes obesos é a hipovitaminose D, independentemente de terem sido submetidos à CB. A causa da deficiência de vitamina D na obesidade é multifatorial; entre seus principais componentes, destacam-se: exposição solar insuficiente, ingestão diminuída de alimentos ricos em vitamina D e sua biodisponibilidade reduzida em função da solubilização da vitamina D no tecido adiposo. Particularmente para os indivíduos de raça negra, soma-se o fato de que apresentam maior suscetibilidade à deficiência de vitamina D pela maior concentração de melanina na pele.

Na vigência de vitamina D insuficiente, a absorção intestinal de cálcio costuma estar reduzida, resultando em hiperparatireoidismo secundário. Portanto, valores aumentados de hormônio da paratireoide (PTH) geralmente indicam equilíbrio negativo de cálcio, deficiência de vitamina D ou ambos.

Dependendo da casuística, mais da metade dos candidatos a CB é deficiente em vitamina D e 1/4 deles apresenta concentrações elevadas de PTH, dosagens estas que se correlacionam positivamente com IMC em pacientes obesos mórbidos. O reconhecimento destas condições é fundamental para que sejam feitas as correções pertinentes antes mesmo do procedimento cirúrgico.

O cálcio desempenha importante papel metabólico na manutenção do metabolismo ósseo e mineral, por isso deve ser ingerido em quantidades adequadas para manter a massa óssea, especialmente durante a fase de crescimento e por causa da remodelação óssea, na idade adulta.

No adulto normal, existe um intercâmbio lento, mas contínuo, de cálcio entre o seu

principal reservatório, o esqueleto, e o meio extracelular. Além disso, há um equilíbrio constante entre a absorção intestinal de cálcio e sua excreção pelos rins. A manutenção das concentrações extra e intracelulares de cálcio dentro da faixa de normalidade depende do controle dos fluxos de cálcio nos rins, no trato gastrintestinal e nos ossos. Esses fluxos são coordenados pelas ações do PTH, da vitamina D por meio de seus principais derivados (25 hidroxivitamina D [25OHD ou calcidiol] e 25 dihidroxivitamina D [25(OH)₂D ou calcitriol] e do fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23) (Figura 84.1).

A quantidade de cálcio absorvida no intestino é determinada pela disponibilidade desse mineral na dieta e pela capacidade intestinal de absorvê-lo. O cálcio é absorvido ao longo do intestino, sendo 90% no delgado e 10% no intestino grosso, pelas vias transcelular e paracelular. A absorção transcelular ocorre predominantemente no duodeno e jejuno proximal. Trata-se de um mecanismo de transporte ativo de cálcio pelo epitélio intestinal envolvendo três etapas: entrada de cálcio nas células, sua difusão intracelular e sua extrusão da célula, a fim de alcançar a circulação sanguínea. A entrada do cálcio no enterócito dá-se pela borda em escova da membrana apical e ocorre por conta de um gradiente eletroquímico, via canais de cálcio *transient receptor potential vanilloid family of transmembrane cation channels 5 e 6* (TRPV). O cálcio que entra no enterócito associa-se à calbindina (proteína transportadora de cálcio), e o complexo calbindina-cálcio difunde-se por intermédio do citosol para a membrana basolateral por canais Ca⁺²-ATPases e, em menor escala, do trocador de sódio e cálcio (Figura 84.2).

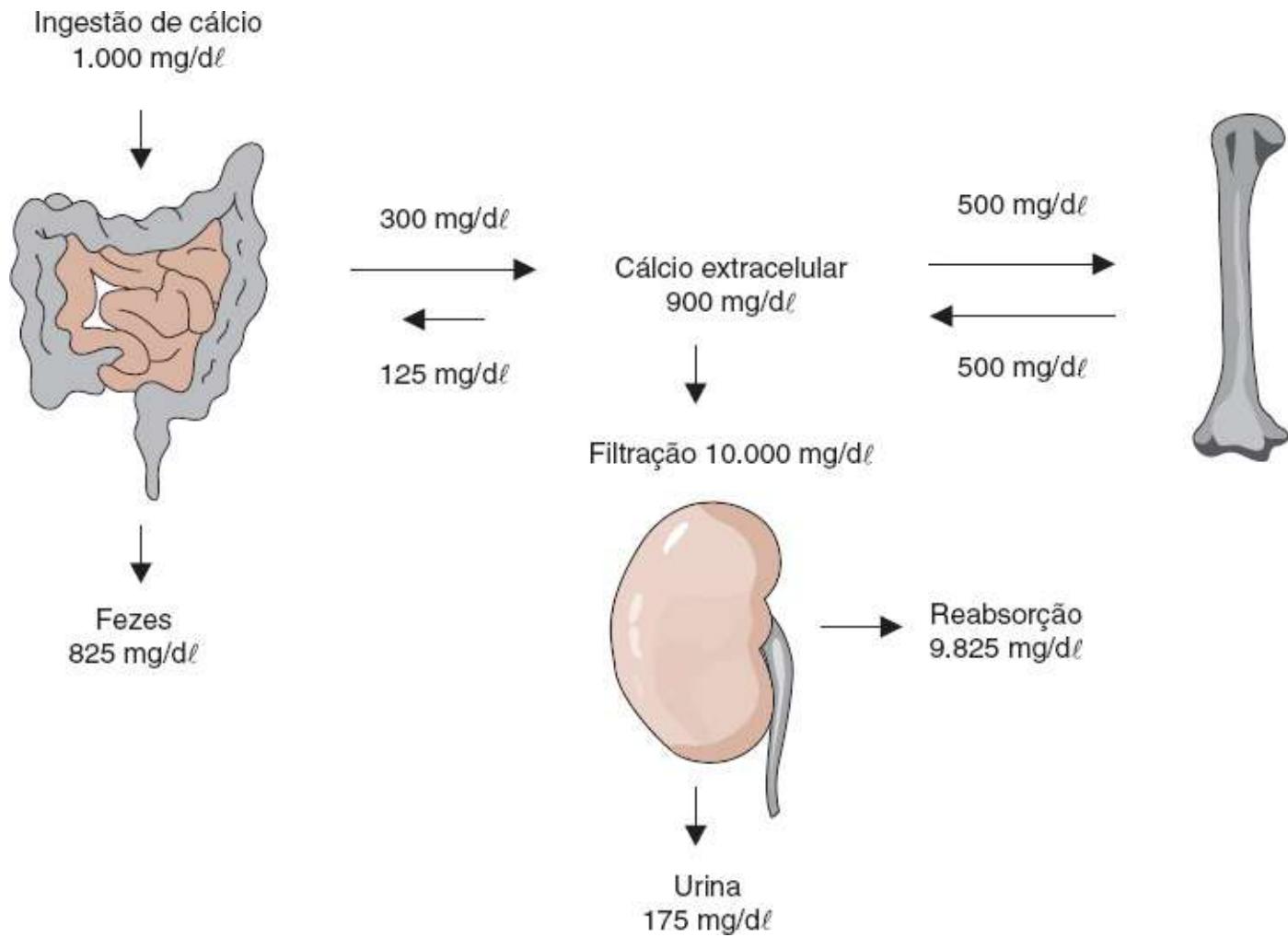


Figura 84.1 Equilíbrio do cálcio entre a ingestão, a absorção intestinal, a excreção renal e a remodelação esquelética.

Este transporte ativo de cálcio é saturável e controlado pela ingestão alimentar e pelas necessidades do organismo. Quando a ingestão de cálcio é baixa, o calcitriol aumenta o transporte ativo de cálcio pela elevação das expressões de calbindina (CaBP) e dos canais de cálcio TRPV e Ca²⁺-ATPases, possibilitando maior permeabilidade da membrana a este íon, no sentido de promover sua absorção. Além do calcitriol, o estradiol também parece participar desta modulação, conforme observaram Riedt *et al.* ao avaliarem mulheres que haviam sido submetidas à DGYR e que apresentavam redução da absorção intestinal de cálcio dependente de estradiol. Os sensores de cálcio ao longo de todo o intestino também contribuem para a absorção intestinal de cálcio, mas de modo passivo, sem intermédio da vitamina D.

Por sua vez, a absorção paracelular de cálcio é passiva e não saturável, e acontece

principalmente no jejuno distal e no íleo, dependendo de suas concentrações no lúmen intestinal. Ela ocorre em função da existência de um gradiente eletroquímico favorável, tornando possível a difusão do cálcio pelos espaços intercelulares, e envolve o movimento de massas de água e solutos importantes, como sódio e glicose, independentemente das concentrações de vitamina D e da idade. Todos os componentes da dieta que tornam o cálcio solúvel ou são capazes de mantê-lo em solução no íleo devem estimular sua difusão passiva. Várias moléculas fazem isso, particularmente as proteínas do leite, como a lactose e outros hidratos de carbono, mas o mecanismo envolvido ainda é controverso. Em modelos animais, já se demonstrou que a lactose, em doses elevadas, favorece a absorção passiva de cálcio mesmo na deficiência de vitamina D.

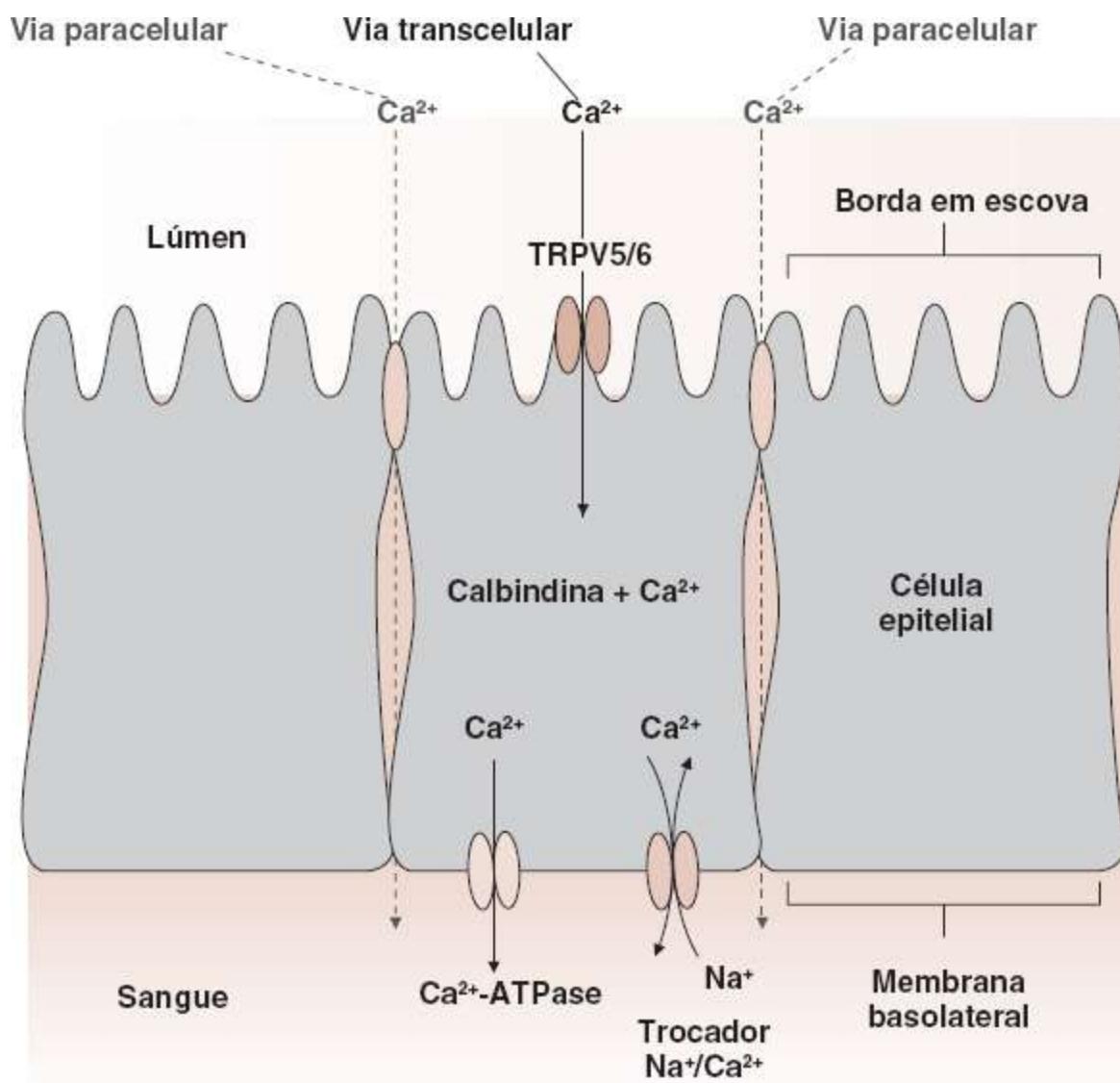


Figura 84.2 Mecanismos envolvidos na absorção intestinal do cálcio ingerido.

Alterações no metabolismo mineral e ósseo após cirurgia bariátrica

► Deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário

Em diferentes séries de pacientes submetidos a procedimentos restritivos como GVB, BGLA ou BGA não foi observado comprometimento da absorção de cálcio e vitamina D. Curiosamente, uma elevação das concentrações da vitamina D, imediatamente após cirurgias com grande perda de peso inicial, e nem sempre significativa, é relatada e atribuída a sua maior biodisponibilidade com a redução do tecido adiposo. Em alguns casos, a persistência de níveis de vitamina D superiores aos valores pré-operatórios tem sido atribuída a maior exposição solar decorrente da melhora da autoestima e de mudanças no estilo de vida advindas da perda de peso.

No entanto, vale salientar que a deficiência de vitamina D e o hiperparatireoidismo secundário são condições comumente observadas no pré-operatório destes pacientes e que, se não reconhecidas e corrigidas, podem levar ao comprometimento da massa óssea, inadvertidamente atribuído ao procedimento cirúrgico.

Por sua vez, em procedimentos cirúrgicos nos quais o alimento não tem contato direto com o duodeno e o jejuno proximal, como nas DGYR e nas DBP, a absorção dietária de cálcio fica comprometida porque este segmento apresenta alta concentração de canais de cálcio. Além disso, a mudança do trânsito intestinal promovida por estas abordagens implica o comprometimento da mistura dos sais biliares com a gordura, prejudicando a absorção dos lipídios e das vitaminas lipossolúveis, como a vitamina D. Já o aumento da gordura no lúmen intestinal e a esteatorreia contribuem para a redução da absorção de cálcio.

O prejuízo da absorção do cálcio, combinado com uma suplementação insuficiente, leva ao surgimento do hiperparatireoidismo secundário, a fim de que as concentrações extracelulares de cálcio sejam mantidas dentro de limites estreitos. Embora apresente curso insidioso, a manutenção do hiperparatireoidismo secundário promove perda óssea e risco aumentado para osteopenia e osteoporose. Estes achados costumam ser mais evidentes quanto maiores forem os IMC iniciais, podendo ser agravados nos casos

de hipovitaminose D e pelo tipo de procedimento cirúrgico adotado. Em um estágio mais avançado, é possível encontrarmos pacientes com hipocalcemia que, na vigência de hipovitaminose D, evoluem com defeitos de mineralização, culminando com o surgimento da osteomalacia.

Estima-se que, após cirurgias mal absortivas como a DBP/DS, até um terço dos pacientes desenvolva deficiências de vitaminas lipossolúveis, incluindo a vitamina D, e cerca de 50% apresentem hipocalcemia associada ao hiperparatireoidismo secundário e deficiência de vitamina D. De modo geral, após um procedimento bariátrico que gera má absorção, 10 a 25% dos pacientes desenvolvem deficiência de cálcio e até 50%, deficiência de vitamina D em 2 anos; e, em 4 anos, 25 a 50% desenvolvem deficiência de cálcio, enquanto 50 a 65%, hipovitaminose D. Por conta dessa problemática, após cirurgias mal absortivas, recomendações de suplementação com cálcio de rotina têm sido feitas.

Por outro lado, vale a pena lembrar que pacientes submetidos a CB, gravemente doentes e com imobilização prolongada, apresentam aumento da reabsorção óssea, que pode estar associada à hipercalciúria, e, se a excreção renal de cálcio estiver prejudicada, há risco de hipercalcemia em diferentes graus.

► Efeitos na remodelação e densidade mineral óssea

Sabe-se que a perda de peso em indivíduos saudáveis está associada à perda óssea. No entanto, informações relativas ao impacto das CB na remodelação e na massa óssea são escassas e às vezes conflitantes. Várias são as razões para as discrepâncias: algumas casuísticas são muito pequenas, os recursos utilizados para a avaliação nem sempre são comparáveis, os intervalos de avaliação são variáveis, alguns pacientes apresentam variantes dos procedimentos cirúrgicos clássicos, o que por si só pode interferir na absorção de macro e micronutrientes, e os cuidados com a reposição de cálcio e vitamina D nem sempre são levados em consideração, assim como a presença ou não de atividade física.

■ *Após procedimentos puramente restritivos*

Embora não haja muitos trabalhos que avaliaram o metabolismo ósseo após procedimentos puramente restritivos, algumas informações merecem destaque. Em

1996, ao avaliar uma casuística de 18 obesos mórbidos (14 mulheres pré-menopausa, 2 mulheres pós-menopausa e 2 homens) submetidos à GVB por um período de até 2 anos após a cirurgia, Cundy *et al.* observaram ausência de hiperparatireoidismo secundário, redução de DMO em local femoral e aumento de remodelação óssea com base no aumento da excreção de hidroxiprolina.

Com o intuito de conhecer o impacto da perda de peso no metabolismo ósseo de pacientes submetidos à BGLA, utilizando uma casuística maior, mais homogênea (37 obesas mórbidas pré-menopausa) e com avaliações mais frequentes e abrangentes (pré, 6, 12, 18 e 24 meses após cirurgia), Giusti *et al.* encontraram resultados similares:

- Ausência de hiperparatireoidismo secundário após 2 anos de cirurgia
- Associação entre modificações de parâmetros antropométricos como a circunferência do quadril e mudanças na DMO do fêmur proximal
- Aumento de C-telopeptídio (CTx) após 1 ano de cirurgia, com estabilização posterior indicando aumento da remodelação óssea e mostrando ser um parâmetro acurado para o seguimento evolutivo do metabolismo ósseo durante importante perda de peso. Este achado também foi confirmado por Pugnale *et al.* ao avaliarem população e procedimento cirúrgico semelhantes por um intervalo de 1 ano.

Em ambas as análises, a avaliação da DMO restringiu-se às medidas em coluna lombar e fêmur proximal. Embora tenham sido identificadas mudanças preferencialmente no local femoral, justificadas por se tratar de um local que suporta grande parte da carga corporal e que perderia parte do seu estímulo mecânico para a formação óssea com a redução de peso, vários autores recomendam que os valores de DMO da densitometria óssea pré-operatória devem ser interpretados cautelosamente, porque a massa gorda abundante inicial é fonte de artefatos que superestimam o valor da DMO. Estudos nos quais a composição corporal foi levada em consideração não observaram perdas significativas entre os valores de DMO pré e pós-cirúrgica, provavelmente porque conseguem corrigir esta interferência.

Quanto à identificação da elevação dos marcadores de reabsorção óssea após o procedimento cirúrgico, os autores cogitam que um dos fatores potenciais envolvidos no aumento da remodelação óssea pode estar relacionado com a redução de hormônios sexuais em função da perda significativa de massa gorda, como encontrado em estudo

conduzido por Guney *et al.*

■ *Após derivação gástrica em Y-de-Roux*

Nas CB envolvendo DGYR, diferentemente do que ocorre nos procedimento puramente restritivos, o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário, decorrente do comprometimento da absorção de cálcio e dos níveis inadequados de vitamina D, representa um fator adicional negativo para o metabolismo ósseo, devendo ser reconhecido e tratado. Estudos prospectivos finalizados nos últimos 10 anos têm gerado dados no sentido de identificar grupos de risco e medidas preventivas para minimizar os danos potenciais desta categoria cirúrgica sobre o metabolismo ósseo.

Ao selecionarem 44 obesas mórbidas pré e pós-menopausa submetidas à DGYR há pelo menos 3 anos, Goode *et al.* detectaram hiperparatireoidismo secundário e aumento de reabsorção óssea (piridinolina e deoxipiridinolina urinárias) mesmo após a suplementação diária com 1.200 mg de cálcio e 320 U de vitamina D por 6 meses. Entre as mulheres pós-menopausa, outro achado relevante foi a redução da DMO no colo do fêmur (predomínio de osso cortical), mas não na coluna lombar (predomínio de osso trabecular), sugerindo padrão de perda óssea similar ao observado no hiperparatireoidismo primário. Diante desses achados, os autores questionam se a suplementação de cálcio e vitamina D deveria ser aumentada e ressaltam a importância de um controle rigoroso em relação ao metabolismo ósseo de mulheres pós-menopausa ou que apresentem fatores de risco para fraturas caso sejam submetidas a CB desta natureza.

À semelhança do que foi descrito para o pós-operatório das cirurgias puramente restritivas, Coates *et al.*, avaliando prospectivamente 15 pacientes (incluindo mulheres pré e pós-menopausa e homens) submetidos à DGYR laparoscópica, observaram um aumento precoce (3 meses após cirurgia) dos marcadores de formação e de reabsorção ósseos (fração óssea da fosfatase alcalina, osteocalcina e N-telopeptídio [NTx]) que persistiu ou estabilizou após 9 meses de cirurgia, na ausência de hipovitaminose D ou hiperparatireoidismo secundário, uma vez que os pacientes foram devidamente suplementados. Ao final de 9 meses também foi notada uma redução significativa da DMO não só do fêmur proximal, mas também da coluna lombar e do corpo total destes indivíduos, enquanto as medidas da DMO de antebraço e de calcâneo (avaliadas poi-

ultrassonografia) permaneceram estáveis. Embora a casuística seja pequena e o período de avaliação tenha sido curto, estes dados preliminares reforçam a importância da suplementação de cálcio e vitamina D e corroboram evidências prévias de que a perda de massa óssea, que se segue a grandes perdas ponderais, ocorre independentemente do hiperparatireoidismo secundário. Os autores sugerem que o aumento da casuística, bem como sua estratificação por sexo e idade, aliado a um período maior de observação e incluindo a análise de fatores gástricos e neuroendócrinos envolvidos nestas condições, possibilitarão melhor compreensão desses achados.

Respondendo ao questionamento anterior, Johnson *et al.* analisaram uma casuística maior de pacientes submetidos à DGYR por um período de 3 anos e constataran redução significativa da DMO preferencialmente no fêmur proximal, mas também en coluna lombar ao final do 1º ano de cirurgia, enquanto houve tendência de ganho de DMO no rádio. A perda da DMO, em geral, foi estabilizada a partir do 2º ano e, em alguns casos, até houve recuperação de massa óssea. A fim de prevenir o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário, a avaliação periódica da bioquímica óssea desses pacientes fez com que os autores recomendasssem suplementação diária com pelo menos 600 a 1.000 mg de cálcio e 400 a 800 U de vitamina D.

Com base na análise de densitometrias ósseas realizadas 1 ano após a DGYR e contando com uma casuística menor (24 obesos mórbidos), Fleischer *et al.* também relataram redução da DMO fortemente associada a substancial perda de peso, particularmente no quadril, na ausência de hiperparatireoidismo secundário. No entanto, esses autores recomendam o citrato de cálcio como fonte de cálcio e suplementação diária deste mineral de 1.500 a 1.800 mg e 600 a 800 U de vitamina D.

■ *Após procedimentos predominantemente mal absorтивos*

Considerando que os prejuízos da absorção do cálcio e deficiência de vitamina D observados em DGYR são menos intensos do que os resultantes de DBP, é de se esperar que nos procedimentos predominantemente mal absorтивos o impacto sobre a massa óssea seja mais intenso.

As primeiras observações em relação à DBP datam dos anos 1980, com base en pequenas séries de pacientes. O trabalho de Compston *et al.*, amplamente citado na

literatura médica, avaliou 41 pacientes com 1 a 5 anos pós DBP e detectou hipocalcemia em 22% dos casos e 73% de doença óssea metabólica caracterizada por: defeito da mineralização óssea, taxa de formação óssea reduzida, reabsorção óssea aumentada ou uma combinação destes achados após análise histomorfométrica e nem sempre relacionados com a deficiência de vitamina D.

Outro marco na avaliação das alterações ósseas após DBP foi o estudo prospectivo conduzido por Marceau *et al.*, envolvendo 33 pacientes submetidos à DBP, em que parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos foram avaliados pré-cirurgia, 4 e 10 anos após o procedimento. Biopsia óssea de crista ilíaca e algumas dosagens específicas do metabolismo ósseo [PTH, 25OHD, 25(OH)D e marcadores da formação óssea] foram obtidas durante a cirurgia e 4 anos após a DBP.

Após cirurgia, os valores de cálcio e vitamina D sofreram redução, enquanto as concentrações de PTH e os marcadores ósseos elevaram-se, indicando maior risco de perda óssea. Ao longo dos anos, graças a uma vigilância intensiva, a suplementação com cálcio e vitamina D foi efetuada sempre que necessária.

Portanto, diferentemente dos achados de Compston *et al.*, o estudo histomorfométrico realizado 4 anos após a DBP revelou aumento da remodelação óssea e da taxa de mineralização, bem como do volume osteoide e da taxa de formação óssea em relação ao volume ósseo. Houve, ainda, redução da espessura cortical acompanhada por aumento do volume ósseo trabecular. Dez anos após a cirurgia, praticamente não houve alteração da DMO na região do fêmur proximal, enquanto uma redução de 4% foi registrada na coluna lombar, de modo que a cirurgia não foi considerada fator de risco para a perda óssea.

Os autores concluem que o tecido ósseo mostrou-se relativamente tolerante às mudanças metabólicas proporcionadas pela DBP desde que as apropriadas suplementações de micronutrientes sejam realizadas e a desnutrição corrigida. O estado nutricional foi considerado fundamental na prevenção da doença osteometabólica, visto que a albumina sérica reduzida foi o principal preditor de perda de massa óssea após uma DBP ou DBP/DS. Em outra avaliação a longo prazo, foi possível identificar, com o seguimento de cerca de 2 mil pacientes após 20 anos de DBP e de 747 pacientes após 8 anos de uma taxa de fraturas de 2% ao ano, que é a mesma incidência da população geral.

Mais recentemente, avaliações prospectivas imediatamente após DBP e por períodos mais breves têm sido realizadas com o propósito de analisar o efeito da intensa perda de peso sobre o metabolismo e a massa óssea. Com este objetivo, Tsiftsis *et al.* realizaram um estudo prospectivo com base na análise de 52 mulheres pré-menopausa, com ciclos menstruais regulares antes e após a intervenção cirúrgica, submetidas a diferentes regimes de suplementação de cálcio. Durante 1 ano após a cirurgia, estas mulheres receberam uma dieta rica em cálcio e 200 U/dia de vitamina D; metade delas recebeu uma suplementação com 100 mg de cálcio elementar (grupo A), enquanto a outra metade recebeu 2 g por dia (grupo B). Avaliações nutricionais e dosagens laboratoriais (cálcio, magnésio, fósforo, albumina, fosfatase alcalina) foram realizadas antes e 1, 3, 6 e 12 meses após a cirurgia. Todas as pacientes realizaram uma densitometria óssea inicial e outra 1 ano após a cirurgia. Para as pacientes do grupo A, medidas de PTH, 25OHD, 25(OH)₂D e dos marcadores de formação (osteocalcina e P1NP) e de reabsorção ósseos (CTx) foram realizadas antes e 1, 3, 6 e 12 meses após a cirurgia, enquanto no grupo B, estas dosagens foram efetuadas apenas no início e 1 ano após a cirurgia. À semelhança dos resultados após DGYR, foram observados aumento da remodelação óssea e perda de massa óssea associada à redução extrema de peso, na ausência de hiperparatireoidismo secundário e independentemente da suplementação de cálcio oferecida. Este resultado sugere que a perda de massa óssea não está restrita a fatores nutricionais ou hormonais, mas que fatores mecânicos relacionados com a perda de peso devem contribuir para o declínio de massa óssea, que pode ser estimado pelos marcadores de reabsorção óssea. Os autores ainda ressaltam que a DMO deve ser repetida após o 1º ano que se segue à cirurgia, quando a perda de peso já se estabilizou, e recomendam ainda que níveis de PTH mantidos normais e manutenção dos níveis de 25OHD acima de 30 ng/m (atualmente considerados como nível de suficiência de vitamina D) possam ter um impacto positivo sobre a massa óssea a médio e longo prazos.

Atualmente o intercâmbio fisiológico entre os tecidos ósseo e adiposo mediado por “adipocinas” e “osteocinas” tem sido identificado, e o papel dessas substâncias na manutenção da massa óssea durante a perda de peso proporcionada pela CB ainda precisa ser elucidada. A leptina sintetizada pelos adipócitos, por exemplo, correlaciona-se positivamente com a massa gorda; apresenta importante papel no controle da ingestão de alimentos e no gasto energético, e, mais recentemente, sua

função antiosteogênica tem sido reconhecida. Isso explica o aumento da massa óssea em camundongos ob/ob deficientes em leptina. Em níveis elevados, a leptina atua via sistema nervoso simpático (SNS), possibilitando a ativação dos receptores beta-adrenérgicos dos osteoblastos que, nesse estado, estimulam a diferenciação dos osteoclastos. Por outro lado, a leptina é capaz de inibir a diferenciação dos osteoclastos pela via do CART, caso haja perda de massa óssea. Esse efeito complexo da leptina sobre a remodelação indica que ela deve participar das alterações ósseas secundárias à perda de peso gerada pela CB. Em estudo recente, conduzido em um grupo de 10 mulheres e 9 homens submetidos a DGYR, com avaliações laboratoriais com 6 e 18 meses de pós-operatório, Bruno *et al.* observaram que a perda de peso esteve associada ao aumento dos marcadores ósseos e que o aumento do NTx se correlacionou com a redução dos níveis de leptina, indicando um possível sinal de restrição calórica para o esqueleto.

Além da leptina, outra adipocina capaz de explicar os efeitos da perda de peso na remodelação óssea é a adiponectina, cujas concentrações estão reduzidas na obesidade. Ela tem ações anti-inflamatórias e antiaterogênicas. Tem sido demonstrado que a adiponectina correlaciona-se inversamente com a DMO; portanto a perda de peso aumentaria as concentrações séricas de adiponectina com consequente ação antiosteogênica.

Outra proteína de interesse é a osteopontina (OPN), cujos níveis estão aumentados no plasma e no tecido adiposo de obesos e encontram-se reduzidos com a perda de peso promovida por dietas hipocalóricas. A OPN é secretada por vários tipos celulares e, entre suas várias funções, participa da remodelação óssea e atua como citocina pró-inflamatória, estando envolvida em processos imunológicos, na inflamação crônica, na resistência à insulina e em processos como a tumorigênese. Com base nessas evidências, dois grupos independentes, que avaliaram pacientes até 18 meses após procedimentos restritivos e DGYR, encontraram elevação dos níveis plasmáticos de OPN, o que se correlacionou com o aumento dos marcadores ósseos, mas ocorreu independentemente da melhora da sensibilidade à insulina (SI) e da redução dos marcadores inflamatórios. Diante desses achados inesperados, os autores especulam que a origem desta OPN pode ser de natureza óssea, uma vez que esta proteína faz parte da matriz óssea e é produzida tanto por osteócitos como osteoclastos. Para eles, os mesmos mecanismos responsáveis pelo aumento da remodelação óssea devem

promover a elevação da OPN, devendo ser considerada um marcador de alterações do metabolismo ósseo secundário à adaptação promovida pela perda ponderal. Por outro lado, eles também alertam que o seu papel como marcador de risco cardiovascular (RCV) e de resistência à insulina (RI) fica comprometido nestas situações.

► Hiperoxalúria

A nefrolitíase e a falência renal secundária a hiperoxalúria grave foram complicações da cirurgia de derivação jejunoileal para o tratamento da obesidade que levaram à descontinuação deste procedimento em 1980 nos EUA.

A mudança do trânsito intestinal promovida pela cirurgia provoca má absorção de gorduras, aumento da concentração de sais biliares e de ácidos graxos livres (AGL) no lúmen intestinal que se completam ao cálcio, deixando grandes quantidades de oxalato livres para serem absorvidas. Por sua vez, a diminuição da ingestão de cálcio potencializa a absorção intestinal de oxalato devido à menor disponibilidade de cálcio para se ligar ao oxalato no lúmen intestinal. Embora as bactérias degradadoras de oxalato (*Oxalobacter formigenes*) possam diminuir sua absorção e consequentemente reduzir a oxalúria, Allison *et al.* verificaram que a degradação de oxalato por bactérias no cólon intestinal encontrava-se reduzida ou ausente em pacientes com derivação jejunoileal. Em 2003, em um estudo prospectivo realizado em pacientes litiasicos, Kwak *et al.* constataram que aqueles que estavam colonizados pela *Oxalobacter formigenes* apresentavam uma oxalúria significativamente menor em comparação com os pacientes não colonizados.

Embora anormalidades urinárias que predispõem à nefrolitíase, como hipocitraturia, hiperoxalúria e pH baixo, não tenham sido identificadas em paciente após BGLA, elas podem ocorrer em pacientes submetidos a DGYR e DBP. A hiperoxalúria geralmente ocorre a partir de 6 meses da cirurgia e é considerada um fator de risco potencial para nefrolitíase e falência renal, mesmo em pacientes sem histórico pregresso de cálculo renal.

Avaliação pré-operatória

Apesar da variedade de recomendações publicadas, não há consensos sobre como

devem ser realizados a avaliação, a estratificação de risco ou o manejo pré-operatório de doenças do metabolismo ósseo em pacientes que serão submetidos a procedimentos bariátricos. De preferência, as intervenções deveriam ser individualizadas, considerando os fatores de risco modificáveis, doença óssea preexistente, assim como a capacidade e o desejo de o paciente participar dos seus cuidados. Também é importante identificar os pacientes com alto risco para quedas, seja por redução da acuidade visual, seja por doenças neurológicas e degenerativas e por uso de medicamentos como sedativos e ansiolíticos.

► Exames laboratoriais

A avaliação pré-operatória dos pacientes candidatos à CB deve incluir dosagens séricas de cálcio total e iônico, fósforo, magnésio, creatinina, PTH, 25OHD marcadores do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina e CTx) e albumina. Com base nestes resultados, é possível detectarmos os indivíduos com hipovitaminose D, hiperparatireoidismo secundário e eventualmente doenças do metabolismo ósseo não suspeitadas.

► Correção da hipovitaminose D e do hiperparatireoidismo secundário

Inúmeros esquemas de reposição de vitamina D são encontrados na literatura médica para as diversas situações clínicas. Eles podem variar de acordo com o substrato (ergocalciferol, colecalciferol ou calcitriol), a dose, a via de administração (oral ou intramuscular) e a duração do tratamento. Por se tratar de uma vitamina lipossolúvel e considerando-se que a hipovitaminose D em obesos correlaciona-se positivamente com o aumento do IMC, é possível que os obesos mórbidos necessitem de doses de vitamina D superiores às utilizadas por indivíduos não obesos. Por isso, alguns estudos piloto têm sido conduzidos não só para a padronização da correção pré-operatória da hipovitaminose D em obesos mórbidos, mas também para o reconhecimento de fatores de risco para esta condição (p. ex., raça negra).

Antes da correção da hipovitaminose D em pacientes com função renal normal e níveis de PTH próximos ao limite da inferioridade, sugerimos a dosagem sérica de magnésio por ser um elemento crítico para a secreção de PTH. Atualmente sã

definidos como níveis de suficiência de vitamina D valores > 30 ng/m de 25OHD.

Obesos com níveis de 25OHD < 10 ng/m e medidas de PTH normais ou elevadas são suplementados com 50.000 U/semana de colecalciferol por um período de 4 a 6 semanas. Caso seja possível uma medida de CTx e esta esteja elevada, pode ser associado 0,25 a 0,5 mg/dia de calcitriol para acelerar a correção da hipovitaminose D e do hiperparatireoidismo secundário. Ao final deste período, uma nova avaliação laboratorial deve ser realizada.

Se os níveis de 25OHD estiverem entre 10 e 30 ng/m e as dosagens de PTH elevadas, utilizamos 25.000 a 50.000 U/semana de colecalciferol por um período de 4 semanas; damos preferência para as doses de 50.000 quando os níveis de CTx encontram-se aumentados. Após 4 semanas, uma nova avaliação laboratorial deve ser requerida.

Nos casos de 25OHD entre 10 e 30 ng/m e valores de PTH ainda dentro da faixa de normalidade, recomendamos o uso de 1.000 a 2.000 U/dia de colecalciferol, que podem ser norteados pelos valores de CTx. Após 3 meses de reposição, sugerimos nova avaliação laboratorial (Tabela 84.1).

Além da correção da vitamina D, também deve ser corrigido o aporte de cálcio na dieta destes indivíduos. Caso não sejam alcançados os 1.000 a 1.200 mg/dia de cálcio elementar a partir de fonte alimentar, recomenda-se o uso de suplementos à base de carbonato de cálcio. Indiretamente, avaliamos a adequação da ingestão diária de cálcio com base nas dosagens da calciúria de 24 h e nos níveis de PTH. Vale lembrar que a calciúria encontra-se subestimada no caso do uso de diuréticos tiazídicos (aumentam a reabsorção tubular de cálcio) e superestimada pelo uso de diuréticos de alça, na vigência de hiperglicosúria e de natriurese elevada. Se houver hipercalciúria, as suplementações de cálcio e vitamina D devem ser revistas, pois a sua persistência predispõe à formação de cálculos renais e nefrocalcinoze.

Cuidado especial deve ser destinado aos pacientes com histórico de nefrolítase, nos quais a determinação da calciúria e citratúria torna-se imperativa e a recomendação diária de cálcio encontra-se na faixa dos 800 mg.

Tabela 84.1 Reposição de vitamina D no pré-operatório de cirurgias bariátricas.

25OHD < 10 ng/m

Vitamina D (VO)		Colecalciferol	Calcitriol
PTH normal ou ↑	CTX ↑	50.000 U/semana por 6 semanas	0,25 a 0,5 mg/dia
	CTX normal	50.000 U/semana por 4 semanas	—
$10 \leq 25\text{OHD} \leq 30 \text{ ng/m}$			
Vitamina D (VO)		Colecalciferol	
PTH ↑	CTX ↑	50.000 U/semana por 4 semanas	
	CTX normal	25.000 U/semana por 4 semanas	
PTH normal	CTX ↑	2.000 U/dia durante 3 meses	
	CTX normal	1.000 U/dia durante 3 meses	

VO: via oral.

► Densitometria óssea e osteoporose

O exame considerado padrão-ouro para a avaliação da DMO é a absorciometria dual de raios X (DXA), cujos resultados podem ser expressos em g/cm² ou pelos índices T e Z. O índice T representa o número de desvios padrões acima ou abaixo da média do valor de referência para adultos jovens saudáveis, enquanto o índice Z representa o número de desvios padrões acima ou abaixo da média do valor de referência para indivíduos saudáveis da mesma faixa etária. Em 1994, com base nestes índices, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu valores para se definir osteoporose ($T \leq -2,5$) e osteopenia ($-1,0 < T < -2,5$) com o intuito de se predizer risco de fratura. Hoje em dia, sabe-se que, além da DMO, a existência de determinados fatores clínicos (fratura de fragilidade prévia, história familiar de fratura de quadril, uso de corticoide a longo prazo, artrite reumatoide, outras causas de osteoporose secundária, tabagismo e etilismo) também contribuem sobremaneira para a determinação de risco de fratura, devendo ser levados em consideração na decisão do tratamento da osteoporose.

De acordo com a Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD), densitometria óssea de coluna lombar e fêmur proximal deve ser realizada em todas as mulheres com idade igual ou superior a 65 anos de idade, em homens com 70 anos ou mais e em mulheres abaixo dos 65 anos ou homens com menos de 70 anos que

apresentem condições associadas a baixo pico de massa óssea e/ou perda óssea. Nesse último grupo, é fundamental a pesquisa de causas secundárias que possam justificar esta condição.

Ao considerarmos que a CB é uma condição potencial para perda de massa óssea, particularmente no primeiro ano de pós-operatório, quando ocorre intensa perda ponderal, mesmo na ausência de hiperparatireoidismo secundário, justifica-se que todo obeso candidato a estes procedimentos deva ter uma avaliação inicial da DMO por DXA, desde que sejam respeitados os limites de peso suportados pelos respectivos aparelhos (Hologic: 204 kg; Lunar Prodigy Advanced e Prodigy Primo: até 159 kg; Lunar Prodigy: até 136 kg; Sama dpx-alfa: 120 kg). Para os pacientes cujo peso impeça que se acomodem na mesa do aparelho, alternativamente pode ser realizada a medida da DMO em antebraço. Individualmente, os valores desta densitometria óssea (pré-operatória) podem ser utilizados não só como parâmetro basal para as futuras densitometrias (pós-operatório), mas também para se considerar o início de tratamento para a osteoporose já neste momento.

Medicações para a prevenção ou para o tratamento da osteoporose deveriam ser parte integrante do plano terapêutico dos obesos mórbidos com risco aumentado para fratura óssea. Porém a decisão de se prescrever uma medicação antirreabsortiva ou que estimule a formação óssea deve ser discutida dentro do âmbito risco × benefício para o doente, incluindo a probabilidade de efeitos colaterais gastrintestinais e a disposição do paciente em seguir determinadas instruções depois de realizada a CB.

Avaliação pós-operatória

Em 2009, a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AAEC), a Sociedade de Obesidade (TOS) e a Sociedade Americana para Cirurgia Bariátrica e Metabólica (ASMB) reuniram esforços no sentido de publicar diretrizes médicas para orientação dos cuidados perioperatórios requeridos pelos pacientes que se submetem a um procedimento bariátrico.

Independentemente do tipo de CB, de modo geral, a partir do 3º dia de pós-operatório inicia-se a reposição de multivitamínicos e minerais sob a forma de suplementos líquidos ou mastigáveis, facilitando a tolerância e absorção dos mesmos; mas, de acordo com o procedimento adotado, diferentes padrões de dieta são

recomendados, bem como a estipulação do tempo adequado para a progressão dos alimentos líquidos para pastosos e finalmente sólidos. A partir do 3º mês de pós-operatório, praticamente todos os indivíduos operados já se alimentam plenamente de acordo com as limitações impostas, e é nesse momento que as primeiras avaliações laboratoriais costumam ser solicitadas.

► Exames laboratoriais

A frequência e a natureza dos exames para o monitoramento do metabolismo ósseo vão depender do tipo de CB. Nas cirurgias puramente restritivas, como a limitação é basicamente mecânica, a 1ª avaliação pós-operatória do metabolismo ósseo (Ca, Ca i, P, Cr, PTH, 25OHD e calciúria) pode ser realizada a partir do 3º mês pós-operatório e repetida anualmente, caso não sejam constatadas alterações. Mas, para os pacientes que apresentam risco ou doença osteometabólica (p. ex., osteoporose pós-menopausa), este intervalo deve ser encurtado.

Nos procedimentos envolvendo DGYR e naqueles predominantemente mal absortivos, recomenda-se que no primeiro ano após uma CB sejam solicitados exames laboratoriais a cada 3, 6 ou 12 meses e avaliações semestrais ou anuais a partir do segundo ano pós-operatório, caso a suplementação proposta esteja adequada. Para os procedimentos predominantemente mal absortivos, a dosagem da albumina deve ser lembrada, uma vez que essas cirurgias promovem desnutrição pelo comprometimento da absorção de macromicronutrientes e por ser um forte preditor de perda de massa óssea e de doença metabólica óssea após DBP ou DBP/DS. Embora uma elevação do marcadores do metabolismo ósseo seja esperada no 1º ano de pós-operatório, mesmo na ausência de hiperparatireoidismo secundário, e se correlacione com a magnitude da perda ponderal, seus valores refletem a intensidade da remodelação óssea, sendo úteis na avaliação evolutiva da repercussão da CB sobre o metabolismo ósseo. A hiperoxalúria e a hipocitratúria também não devem ser negligenciadas, pois são fatores de risco para nefrolitíase e para a perda de função renal, potenciais complicações dessas modalidades cirúrgicas (Tabela 84.2).

► Densitometria óssea

Para a população submetida à CB, por haver evidências convincentes de que mudanças significativas podem ser detectadas após o 1º ano de pós-operatório, vários autores aconselham a realização da densitometria óssea neste momento a fim de se avaliar a DMO em coluna lombar, fêmur proximal e antebraço. Após este período, a manutenção do peso corporal costuma se correlacionar com a estabilização das alterações ósseas relacionadas com a perda ponderal, desde que a suplementação de cálcio e vitamina D seja efetiva. Por este motivo, não há consenso sobre a frequência com que a densitometria deve ser repetida. O bom senso indica que, para pacientes de risco ou portadores de doença óssea, a repetição seja anual, enquanto nos demais casos, uma avaliação a cada 2 anos é suficiente.

Tabela 84.2 Acompanhamento laboratorial do metabolismo ósseo após cirurgias bariátricas envolvendo derivação gástrica em Y-de-Roux e predominantemente mal absorтивas.

Derivação gástrica em Y-de-Roux		
Tempo após a cirurgia	Intervalo	Exames laboratoriais
1º ano	3º, 6º e 12º meses	Ca, Ca i, P, Cr, PTH, 25OHD e calciúria
	6º e 12º meses	CTx, fosfatase alcalina, citratúria e oxalúria
A partir do 2º ano	Anual	Ca, Ca i, P, Cr, PTH, 25OHD, CTx, fosfatase alcalina, calciúria, citratúria e oxalúria
Derivação biliopancreática com ou sem duodenal switch		
Tempo após a cirurgia	Intervalo	Exames laboratoriais
1º ano	3º, 6º e 12º meses	Ca, Ca i, P, Cr, albumina, PTH, 25OHD e calciúria
	6º e 12º meses	CTx, fosfatase alcalina, citratúria e oxalúria
A partir do 2º ano	Semestral	Ca, Ca i, P, Cr, albumina, PTH, 25OHD e calciúria
		CTx, fosfatase alcalina,

No entanto, na ocorrência de progressão da perda de massa óssea, além do hiperparatiroidismo secundário, devem ser consideradas outras causas, particularmente a osteomalacia que, do ponto de vista densitométrico, é indistinguível da osteoporose. Nesses casos, a avaliação laboratorial torna-se importante ferramenta no diagnóstico diferencial, já que o uso de substâncias antirreabsortivas para o tratamento da osteomalacia costuma agravar esta patologia.

Entre outras causas para a perda de massa óssea, destacamos o uso de determinados medicamentos (corticoides, anticonvulsivantes, antiácidos contendo alumínio etc.), a entrada na menopausa e a coexistência de doenças crônicas de base (artrite reumatoide, doenças pulmonares obstrutivas, hipogonadismo, hipertireoidismo etc.).

► **Medidas preventivas e tratamento das complicações promovidas pela cirurgia bariátrica sobre o metabolismo ósseo**

Existem vários desafios clínicos no manejo da doença osteometabólica que se segue após a CB:

- Intolerância aos suplementos de cálcio
- Absorção intestinal prejudicada de vitamina D e de outros suplementos/medicamentos nas cirurgias envolvendo DGYR e nas mal absortivas
- Indução de hipercalciúria por excesso de suplementação de cálcio e/ou vitamina D, conduzindo à nefrocalcinose e à nefrolitíase
- Suplementação exagerada de vitamina A, o que pode aumentar a reabsorção óssea. Além desses problemas, as deficiências proteicas refratárias, as insuficiências de vitaminas B12 e K e as deficiências de magnésio e cobre merecem atenção, pois podem prejudicar a recuperação de processos fisiológicos ósseos.

► **Suplementação de cálcio e vitamina D**

Após CB restritivas, não se espera dificuldade na absorção de cálcio ou de vitamina D portanto, a necessidade de suplementação deve ser avaliada caso a restrição alimentar comprometa o aporte desejado de cálcio ou haja menor exposição solar.

Quanto às CB envolvendo o DGYR ou a DBP, as doses de cálcio elementar recomendadas variam entre 1.200 e 2.000 mg/dia. Se esta quantidade não for obtida pela dieta, devem ser utilizados suplementos à base de carbonato de cálcio (40% de cálcio elementar), que são mais bem tolerados e absorvidos sob a forma de comprimidos mastigáveis ou efervescentes, principalmente no pós-operatório precoce. O carbonato de cálcio deve ser consumido durante as refeições, quando a produção de ácido gástrico é maior, possibilitando a dissolução deste sal e facilitando sua absorção intestinal. Já os suplementos à base de citrato de cálcio (20% de cálcio elementar) são preferidos nos casos de produção de ácido gástrico reduzida, mas requerem maior número de comprimidos e têm custo mais elevado.

Dados de literatura revelam, por meio de várias séries de pacientes submetidos à DGYR, que uma dieta com cerca de 1.000 mg/dia de cálcio e suplementação em torno de 1.000 mg/dia de cálcio associada à reposição de vitamina D (colecalciferol) de aproximadamente 400 U/dia não impediram o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário. Por isso, alguns autores passaram a recomendar suplementação em torno de 600 a 1.800 mg/dia de cálcio elementar (sob a forma de carbonato ou citrato de cálcio) e doses de colecalciferol entre 600 e 800 U/dia.

Em 2009, Goldner *et al.* realizaram um estudo piloto prospectivo no qual pacientes recém-submetidos a DGYR foram divididos em 3 grupos (15 pacientes por grupo) segundo a dose de colecalciferol a ser administrada diariamente, por um período de 1 ano: 800, 2.000 e 5.000 U/dia. Todos os pacientes selecionados apresentavam dosagem inicial de 25OHD \geq 25 ng/m e aporte de cálcio por meio da dieta e/ou suplementação em torno de 2.000 mg/dia.

Entre os grupos não houve diferença quanto à calcemia e nenhum caso de hipercalcemia foi registrado. Em dois casos foi constatada hipercalciúria e ambos ocorreram no grupo que recebeu 5.000 U de vitamina D. Um deles já apresentava hipercalciúria basal e foi normalizado antes do início do estudo, tendo permanecido normal até o final. O segundo caso ocorreu durante o estudo e desapareceu com a suspensão da vitamina D por 19 dias, não se repetindo com reintrodução do colecalciferol até o final do projeto. Embora não haja uma dose padrão para a suplementação de vitamina D após cirurgias mal absortivas, os autores comprovaram que mesmo uma dose elevada como 5.000 U/dia mostrou-se segura e potencialmente

necessária para corrigir o hiperparatireoidismo secundário. Uma vez que suplementações com 400 a 800 U/dia de vitamina D nem sempre são suficientes para evitar a hipovitaminose, os autores recomendam a correção pré-operatória da vitamina D e a suplementação com pelo menos 2.000 U/dia de colecalciferol no pós-operatório de DGYR.

Em relação às cirurgias mal absortivas, o consumo de aproximadamente 1.000 a 3.000 mg/dia de cálcio (dieta + suplementação com carbonato ou citrato de cálcio) associado à reposição em média de 800 U/dia de vitamina D (colecalciferol) também não tem evitado o aparecimento de casos de hiperparatireoidismo secundário. Por isso, ao analisarem várias séries de pacientes submetidos a procedimento predominantemente mal absortivos, Schweitzer *et al.* recomendaram a suplementação de cálcio preferencialmente sob a forma de citrato (500 a 1.000 mg/dia de cálcio elementar) associada a 2.400 a 4.000 U/dia de colecalciferol. Nos casos em que são exigidas altas doses diárias de cálcio elementar, o citrato de cálcio é preferível, pois é capaz de evitar a síndrome *milk-alkali*, que pode ocorrer com altas doses de carbonato de cálcio, além de independe da acidez gástrica para ser absorvido. Em relação à vitamina D, deve-se evitar o uso de altas doses na forma de multivitaminas, porque podem induzir intoxicação por vitamina A, entre outras.

Em 2009, um grupo australiano selecionou 29 pacientes submetidos à DBP havia cerca de 2 anos, em uso de suplementos nutricionais que totalizavam 500 mg/dia de cálcio elementar sob a forma de citrato e 1.280 U/dia de colecalciferol, e propôs a associação de uma dose única anual intramuscular (IM) de 600.000 U de colecalciferol com o intuito de elevar e manter níveis ótimos de 25OHD. A média basal dos valores de 25OHD era de 25 ng/m; 1,5 a 6 meses após a aplicação de colecalciferol IM, houve aumento significativo de suas concentrações, de modo que a maior concentração registrada de 25OHD foi de 64 ng/m (3º mês), valor inferior aos níveis de intoxicação (> 150 ng/m). A partir de 9 meses até a conclusão do estudo, as dosagens de 25OHD se mantiveram dentro dos valores desejáveis, mas não foram significativamente aumentadas em relação aos valores basais. Considerando a dificuldade de absorção intestinal de uma vitamina lipossolúvel como a vitamina D após uma BPD, os autores concluem que o uso adicional de 600.000 U de colecalciferol IM por ano, como auxiliar na suplementação diária com 1.280 U, é seguro e efetivo.

A Tabela 84.3 resume as doses de suplementação de cálcio e vitamina D recomendadas no pós-operatório de CB com base nos estudos relatados.

Tabela 84.3 Suplementação de cálcio e vitamina D no pós-operatório de cirurgias bariátricas.

Categorias das cirurgias bariátricas	Cálcio (mg/dl)*	Colecalciferol (U/dl)**
Puramente restritivas	1.000 a 1.200 (VO)	1.000 (VO)
Restrição + mal absorção de micronutrientes	1.200 a 2.000 [†] (VO)	1.000 a 2.000 (VO)
Mal absorção de micro e macronutrientes	1.200 a 2.000 [†] (VO)	2.400 a 4.000 (VO)

VO: via oral. *Ingestão alimentar associada ou não a suplementos orais. **Nos casos em que há boa exposição solar, reconsiderar a dose em função dos níveis de 25OHD.[†]Em idosos e grupos de risco para doenças osteometabólicas, considerar o uso de citrato em vez de carbonato de cálcio.

■ *Hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário*

A deficiência de vitamina D após as CB geralmente é resultado de exposição solar inadequada e/ou má absorção intestinal de vitamina D. Com exceção dos pacientes submetidos a cirurgias puramente restritivas, que podem seguir o esquema proposto para a correção pré-operatória de hipovitaminose D (Tabela 84.1) nos casos de cirurgias envolvendo DGYR e nas cirurgias predominante mal absorptivas, doses superiores de vitamina D por via oral (VO) costumam ser necessárias.

Em casos graves, já foi relatado uso de colecalciferol 50.000 U, 1 a 3 vezes/semana, e até 50.000 a 150.000 U/dia. Em situações refratárias, recomenda-se a reposição semanal de colecalciferol IM em altas doses até a normalização dos níveis de 25OHD. Infelizmente, este tipo de reposição não está disponível comercialmente, e nem toda farmácia de manipulação tem como rotina o preparo da vitamina D para uso IM, tornando este menos utilizado.

A reposição com calcitriol geralmente é desnecessária e aumenta o risco de hipercalcemia e hiperfosfatemia. No entanto, o uso do calcitriol está indicado na vigência de hipocalcemia sintomática e má absorção grave de vitamina D, sob a forma de cápsulas orais (0,25 a 1 mg) ou aplicação intravenosa (0,25 a 0,5 mg/dia).

Antes da correção da hipovitaminose D, em pacientes com função renal normal e níveis de PTH próximos ao limite da inferioridade, sugerimos a dosagem sérica de magnésio por ser um elemento crítico para a secreção de PTH e porque não é incomum a sua deficiência após as CB em que haja comprometimento da absorção de microelementos.

Embora não haja consenso na literatura de como tratar a hipovitaminose D, na Tabela 84.4 propomos um fluxograma baseado nas dosagens séricas de 25OHD, cálcio iônico (Ca i), PTH e CTx. O esquema proposto leva em consideração um aporte adequado de cálcio (Tabela 84.3), o uso inicial de colecalciferol VO e uma reavaliação laboratorial ao término de 4 semanas. Caso não seja atingida a dose desejada ($> 30 \text{ ng}/\text{mL}$), repetir o esquema apropriado de acordo com os novos valores laboratoriais. Se não houver nenhuma alteração em relação aos valores iniciais, optar pela administração IM de colecalciferol e/ou considerar associação a calcitriol. A avaliação da calciúria, apesar de suas limitações anteriormente citadas, também deve ser realizada antes e após o tratamento a fim de se evitar uma reposição exagerada.

Os valores de PTH podem persistir acima do normal mesmo após terem sido alcançados níveis satisfatórios de 25OHD ($> 30 \text{ ng}/\text{mL}$).

Tabela 84.4 Reposição de vitamina D no pós-operatório de cirurgias bariátricas envolvendo DGYR e predominantemente mal absorptivas.

25OHD $< 10 \text{ ng}/\text{mL}$				
Vitamina D	Colecalciferol		Calcitriol (VO)	
Ca i ↓	PTH ↑	CTX ↑	200.000 U/semana por 4 semanas (VO ou IM)	0,25 a 1,0 $\mu\text{g}/\text{dL}$
		CTX normal	150.000 U/semana por 4 semanas (VO ou IM)	0,25 a 1,0 $\mu\text{g}/\text{dL}$
Ca i normal	PTH ↑	CTX ↑	150.000 U/semana por 4 semanas (VO ou IM)	0,25 a 0,5 $\mu\text{g}/\text{dL}$
		CTX normal	100.000 U/semana por 4 semanas (VO ou IM)	—
	PTH normal	CTX ↑	100.000 U/semana por 4 semanas (VO ou IM)	—

		CTx normal	50.000 U/semana por 4 semanas (VO ou IM)	—
10 ≤ 25OHD ≤ 30 ng/m				
Vitamina D			Colecalciferol	Calcitriol (VO)
Ca i ↓	PTH ↑	CTx ↑	150.000 U/semana por 4 semanas (VO ou IM)	0,25 a 0,5 µg/dℓ
		CTx normal	100.000 U/semana por 4 semanas (VO ou IM)	0,25 a 0,5 µg/dℓ
Ca i normal	PTH ↑	CTx ↑	100.000 U/semana por 4 semanas (VO ou IM)	—
		CTx normal	50.000 U/semana por 4 semanas (VO ou IM)	—
	PTH normal	CTx ↑	50.000 U/semana por 4 semanas (VO ou IM)	—
		CTx normal	25.000 U/semana por 4 semanas (VO ou IM)	—

■ *Hipocalcemia pós-tireoidectomia*

A tireoidectomia é um procedimento que envolve baixa morbidade em pacientes sem modificações do trato digestivo. Normalmente, cerca de 10% dos casos evoluem com hipocalcemia transitória, enquanto apenas 1%, aproximadamente, desenvolve hipoparatireoidismo permanente. No entanto, relatos clínicos de hipocalcemia grave de difícil manejo em pacientes que foram submetidos a CB e posteriormente tireoidectomizados reforçam que cuidados extras devem ser tomados nestas condições.

Ainda que o hipoparatireoidismo seja apenas transitório, é prudente manter o paciente internado e iniciar medidas para a correção de hipocalcemia (intravenosas, se necessário) assim que haja instalação do quadro. Nos casos de hipoparatireoidismo definitivo, a correção da hipocalcemia costuma requerer doses mais elevadas tanto de cálcio como de vitamina D (calcitriol). Assim, altas doses de cálcio e calcitriol oral são recomendadas no pós-operatório precoce das tireoidectomias realizadas em pacientes submetidos a CB cujos reajustes levam em consideração a capacidade de

absorção intestinal de cálcio, sinais e sintomas de hipocalcemia, *status* nutricional e níveis de PTH. Em casos de hipocalcemia sintomática e desnutrição grave reabordagem cirúrgica para o aumento da alça intestinal comum é uma opção para a reversão dessas complicações. Para os pacientes que são candidatos às cirurgias tireoidianas e bariátricas, os cirurgiões devem avaliar a possibilidade de realização de tireoidectomia antes do procedimento bariátrico.

► Osteoporose

Os bisfosfonatos devem ser considerados em pacientes submetidos a CB com osteoporose somente depois de apropriada avaliação e reposição de cálcio e vitamina D, a fim de evitar hipocalcemia grave, hipofosfatemia e osteomalacia. Esta avaliação deve incluir dosagens de cálcio, fósforo e PTH normais, valores de 25OHD acima de 30 ng/m e calciúria entre 1,5 e 4 mg/kg/dia.

A má absorção aumenta a possibilidade de que as doses usuais de bisfosfonatos orais (ibandronato 150 mg/mês, alendronato 70 mg/semana, e risedronato 35 mg/semana ou risedronato 75 mg/dia durante 2 dias consecutivos, 1 vez/mês) não sejam suficientes para alcançar os níveis séricos efetivos; inclusive, alguns autores preconizam a dosagem sérica de bisfosfonatos. Em um estudo envolvendo pacientes que não haviam sido submetidos a CB, o risedronato foi absorvido no intestino delgado independentemente do local onde foi administrado (estômago, duodeno e íleo terminal). Não se sabe se a administração oral de bisfosfonatos aumenta o risco de ulceração gástrica em pacientes bariátricos, mas o risedronato parece provocar menos erosões gástricas que o alendronato.

Recomenda-se o uso de bisfosfonatos por via intravenosa (ácido zoledrônico 5 mg/ano em dose única ou ibandronato 3 mg a cada 3 meses) caso haja dúvidas quanto a uma absorção oral adequada ou potencial ulceração em anastomose com o uso de bisfosfonatos orais.

Outro emprego menos comum dos bisfosfonatos por via intravenosa refere-se aos casos de hipercalcemia em indivíduos submetidos a CB que se encontram imobilizados; a administração de 90 mg de pamidronato IV tem sido bem-sucedida.

Até o momento, a literatura médica não dispõe de estudos clínicos a longo prazo, nos quais tenha sido avaliado o uso de bisfosfonatos em indivíduos submetidos a CB.

Mesmo assim, mulheres pré-menopausa que necessitem deste medicamento devem ser alertadas para não engravidarem enquanto fizerem uso do mesmo.

► Nefrolítase

São vários os fatores que favorecem a formação de cálculos renais após a CB. Conforme exposto anteriormente, pacientes submetidos a DGYR ou a procedimentos mal absortivos estão sob risco de oxalose e calcúlose renal por oxalato. A desidratação como resultado das restrições impostas pela quantidade e pelo tempo para a ingestão de fluidos também contribui para a nefrolítase. Aumentos consideráveis na calciúria, observados com o uso oral de altas doses de cálcio e vitamina D na tentativa de corrigir o hiperparatireoidismo secundário ou durante o tratamento da osteomalacia, exacerbam a formação de cálculos de oxalato e cálcio.

Por isso, o manejo da oxalose e de cálculos de oxalato de cálcio requer boa hidratação e redução da ingestão de alimentos ricos em oxalato ou sua cocção, capaz de reduzir显著mente o teor de oxalato dos mesmos. O oxalato dietético está em muitos alimentos de origem vegetal, como espinafre, escarola, quiabo, couve, beterraba, cenoura, mandioca, tomate, morango, laranja, cacau, feijão, café, noz, amendoim, entre outros. Outra medida importante é a suplementação oral de cálcio apropriada capaz de diminuir a absorção intestinal do oxalato por promover a formação de complexos de oxalato de cálcio dentro do lúmen intestinal, que acabam sendo eliminados pelas fezes. Pelo fato de a hipocitratúria colaborar para a formação de cálculos, deve ser considerado o uso oral de citrato de potássio visando sua normalização.

Além dessas medidas, estudos clínicos têm demonstrado que a colonização do intestino delgado por *O. formigenes* ou a administração de terapia probiótica contribuem para redução da oxalúria e da formação de cálculos.

► Outros distúrbios do metabolismo mineral

O magnésio é facilmente encontrado em plantas e fontes animais, sendo absorvido pelo intestino delgado independentemente de vitamina D. A hipomagnesemia pode estar associada a sintomas neuromusculares, intestinais e cardiovasculares, além de

anormalidades na secreção do PTH. Ela já foi relatada após CB, como “desvio” jejunoileal e DBP, e geralmente ocorre na vigência de diarreia persistente.

Suplementação empírica com multivitamínicos contendo minerais provê a recomendação diária de consumo de magnésio (> 300 mg em mulheres; > 400 mg em homens) na ausência de fatores complicadores. Caso haja necessidade de reposição, o óxido ou citrato de magnésio são comumente empregados. Em caso de intolerância, utilizam-se injeções IM de sulfato de magnésio (500 a 1.000 mg). Uma proporção 2:1 de cálcio:magnésio urinário é geralmente apropriada e a combinação desses elementos é bem tolerada. Em casos de diarreia, é preferível utilizar mais cálcio e menos magnésio.

Se houver deficiência de magnésio sintomática e grave, a suplementação parenteral é feita de acordo com os protocolos usuais de reposição segundo os sintomas neurológicos e cardíacos, devendo ser acompanhada por monitoramento cuidadoso. Em indivíduos assintomáticos, a suplementação oral pode ser prescrita conforme o grau de tolerância do paciente, uma vez que, em geral, piora a diarreia já existente.

A hipofosfatemia pode ser observada em pacientes com desnutrição ou má absorção (ou ambos). Laticínios são fontes excelentes de fósforo para aqueles pacientes que não apresentam boa tolerância ao fosfato oral. O fósforo também está em alimentos ricos em proteína, como carnes e grãos; é absorvido no intestino delgado sob ação da vitamina D e de transportadores específicos de fosfato. A hipofosfatemia com ou sem deficiência de fósforo é comum em pacientes gravemente doentes. Se há deficiência de fósforo, a hipofosfatemia pode resultar de má nutrição crônica, alcoolismo, hiperparatireoidismo, deficiência de vitamina D, doença osteometabólica ou má absorção de gorduras. Na ausência de deficiência de fósforo, a hipofosfatemia pode resultar de distúrbios do metabolismo ácido-básico ou da administração de substâncias que influenciam na captação de fósforo pela célula (glicose, aminoácidos e insulina) que ocorre na síndrome de realimentação. Assim, o suporte nutricional deve ser iniciado com cautela em pacientes submetidos à CB com quadros graves de desnutrição por causa dos riscos relacionados com a síndrome de realimentação. Por outro lado, a hipofosfatemia pode causar rabdomiólise, insuficiência respiratória, alteração do sistema nervoso e miopatia proximal. Suplementação oral com fosfato pode ser necessária nos casos de hipofosfatemia intensa (1,5 a 2,5 mg/dia), que geralmente são

devidos à deficiência de vitamina D.

Considerações finais

Do ponto de vista funcional, podemos classificar as CB em:

- Procedimentos puramente restritivos
- Procedimentos envolvendo DGXR, caracterizados por promoverem restrição alimentar e má absorção de micronutrientes
- Procedimentos predominantemente mal absortivos, causadores de desnutrição por comprometer a absorção de macro e micronutrientes.

Cada uma dessas condições proporciona alterações gradativamente crescentes no metabolismo ósseo e mineral, caso não seja tomada qualquer medida preventiva.

Uma avaliação pré-operatória criteriosa dos obesos mórbidos torna possível estabelecer as condições basais relacionadas com o metabolismo ósseo e mineral e possibilita a detecção e o tratamento de alterações como a hipovitaminose D, o hiperparatireoidismo secundário e a osteoporose. Além da correção da vitamina D, a adequação da ingestão alimentar de cálcio também deve ser considerada no sentido de se evitar e/ou corrigir o hiperparatireoidismo secundário.

Entre as principais alterações no metabolismo ósseo e mineral após CB, podemos citar:

- Aumento da remodelação e diminuição de massa óssea consequentes à perda ponderal inicial intensa
- Hipovitaminose D
- Hiperparatireoidismo secundário
- Hiperoxalúria
- Nefrolitíase.

O acompanhamento multidisciplinar envolvendo nutricionista, médico e psicólogo é fundamental para minimizar e/ou tratar as potenciais complicações relacionadas com as CB. O seguimento no 1º ano pós-operatório deve ser iniciado precocemente (4 semanas após a cirurgia) e repetido a cada 3 ou 4 meses, consistindo não só na anamnese

nutricional e clínica, mas também em exames complementares. A partir do 2º ano pós-operatório, a frequência das avaliações pode ser espaçada, mas não deve ser ignorada, a fim de conferir a adesão ao uso dos suplementos nutricionais indicados e rever o status nutricional do indivíduo.

Bibliografia recomendada

- Allison MJ, Cook HM, Milne DB, Gallagher S, Clayman RV. Oxalate degradation by gastrointestinal bacteria from humans. *J Nutr.* 1986;116(3):455-60.
- Beck TJ, Petit MA, Wu G, LeBoff MS, Cauley JA, Chen Z. Does obesity really make the femur stronger? BMD, geometry, and fracture incidence in the women's health initiative-observational study. *J Bone Miner Res.* 2009;24(8):1369-79.
- Bloomberg RD, Fleishman A, Nalle JE, Herron DM, Kini S. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? *Obes Surg.* 2005;15(2):145-54.
- Bringhurst FR, Leder BZ. Regulation of calcium homeostasis In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006;1465-98.
- Bruno C, Fulford AD, Potts JR, McClintock R, Jones R, Cacucci BM *et al.* Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery: correlation with the reduction in leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):159-66.
- Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1061-5.
- Compston JE, Vedi S, Gianetta E, Watson G, Civalleri D, Scopinaro N. Bone histomorphometry and vitamin D status after biliopancreatic bypass for obesity. *Gastroenterology.* 1984;87(2):350-6.
- Cundy T, Evans MC, Kay RG, Dowman M, Wattie D, Reid IR. Effects of vertical banded gastroplasty on bone and mineral metabolism in obese patients. *Br J Surg.* 1996;83(10):1468-72.
- DiGiorgi M, Daud A, Inabnet WB, Schrope B, Urban-Skuro M, Restuccia N *et al.* Markers of bone and calcium metabolism following gastric bypass and laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg.* 2008;18(9):1144-8.
- Diniz Mde F, Diniz MT, Sanches SR, Salgado PP, Valadao MM, Araujo FC *et al.* Elevated serum parathormone after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2004;14(9):1222-6.
- Dixon JB, Strauss BJ, Laurie C, O'Brien PE. Changes in body composition with weight loss: obese subjects randomized to surgical and medical programs. *Obesity (Silver Spring).*

- Spring). 2007;15(5):1187-98.
- Duran de Campos C, Dalcanale L, Pajecki D, Garrido AB, Jr., Halpern A. Calcium intake and metabolic bone disease after eight years of Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2008;18(4):386-90.
- Einarsdottir K, Preen DB, Clay TD, Kiely L, Holman CD, Cohen LD. Effect of a Single 'Megadose' Intramuscular Vitamin D (600,000 IU) Injection on Vitamin D Concentrations and Bone Mineral Density Following Biliopancreatic Diversio Surgery. *Obes Surg*. 2009.
- Fleischer J, Stein EM, Bessler M, Della Badia M, Restuccia N, Olivero-Rivera *et al*. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3735-40.
- Giusti V, Gasteyger C, Suter M, Heraief E, Gaillard RC, Burckhardt P. Gastric banding induces negative bone remodelling in the absence of secondary hyperparathyroidism: potential role of serum C telopeptides for follow-up. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(12):1429-35.
- Goldner WS, Stoner JA, Lyden E, Thompson J, Taylor K, Larson *et al*. Finding the optimal dose of vitamin D following Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized pilot clinical trial. *Obes Surg*. 2009;19(2):173-9.
- Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Catalan V, Fruhbeck G. The bone-adipose axis in obesity and weight loss. *Obes Surg*. 2008; 18(9):1134-43.
- Goode LR, Brolin RE, Chowdhury HA, Shapses SA. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res*. 2004;12(1):40-7.
- Guney E, Kisakol G, Ozgen G, Yilmaz C, Yilmaz R, Kabalak T. Effect of weight loss on bone metabolism: comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention. *Obes Surg*. 2003;13(3):383-8.
- Hage MP, Fuleihan GE-H. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux en-Y gastric bypass. *Osteoporos Int*. 2014;25(2):423-39.
- Heber D, Greenway FL, Kaplan LM *et al*. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4823-43.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney R, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
- Johnson JM, Maher JW, DeMaria EJ, Downs RW, Wolfe LG, Kellum JM. The long term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg*. 2006;243(5):701-4; discussion 4-5.

- Karefylakis C, Naslund I, Edholm *et al.* Vitamin D status 10 years after primary gastric bypass: gravely high prevalence of hypovitaminosis d and raised PTH levels. *Obes Surg.* 2014;24(3):343-48.
- Kwak C, Kim HK, Kim EC, Choi MS, Kim HH. Urinary oxalate levels and the enter bacterium Oxalobacter formigenes in patients with calcium oxalate urolithiasis. *Eur Urol.* 2003;44(4):475-81.
- Mancini MC. Bariatric surgery – an update for the endocrinologist. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; *in press*.
- Marceau P, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Biron S. Malabsorptive obesity surgery. *Surg Clin North Am.* 2001;81(5):1113-27.
- Mason ME, Jalagani H, Vinik AI. Metabolic complications of bariatric surgery: Diagnosis and management issues. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005;34(1):25-33.
- Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17 (Suppl 1):S1-70, v.
- Nelson WK, Houghton SG, Milliner DS, Lieske JC, Sarr MG. Enteric hyperoxaluria, nephrolithiasis, and oxalate nephropathy: potentially serious and unappreciated complications of Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1(5):481-5.
- Patel BN, Passman CM, Fernandez A, Asplin JR, Coe FL, Kim S *et al.* Prevalence of hyperoxaluria after bariatric surgery. *J Urol.* 2009;181(1):161-6.
- Penniston KL, Kaplon DM, Gould JC, Nakada SY. Gastric band placement for obesity is not associated with increased urinary risk of urolithiasis compared to bypass. *J Urol.* 2009;182(5):2340-6.
- Pugnale N, Giusti V, Suter M, Zysset E, Heraief E, Gaillard RC *et al.* Bone metabolism and risk of secondary hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese pre-menopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(1):110-6.
- Riedt CS, Brolin RE, Sherrell RM, Field MP, Shapses SA. True fractional calcium absorption is decreased after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(11):1940-8.
- Schweitzer DH, Posthuma EF. Prevention of vitamin and mineral deficiencies after bariatric surgery: evidence and algorithms. *Obes Surg.* 2008;18(11):1485-8.
- Sinha MK, Collazo-Clavell ML, Rule A, Milliner DS, Nelson W, Sarr MG *et al.* Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Kidney Int.* 2007;72(1):100-7.

- Stein EM, Silverberg SJ. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):165-74
- Stein EM, Strain G, Sinha N, Ortiz D, Pomp A, Dakin *et al.* Vitamin D insufficiency prior to bariatric surgery: risk factors and a pilot treatment study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(2):176-83.
- Tsiftsis DD, Mylonas P, Mead N, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Bone mass decreases in morbidly obese women after long limb-biliopancreatic diversion and marked weight loss without secondary hyperparathyroidism. A physiological adaptation to weight loss? *Obes Surg*. 2009.
- Youssef Y, Richards WO, Sekhar N, Kaiser J, Spagnoli A, Abumrad *et al.* Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women. *Surg Endosc*. 2007;21(8):1393-6.
- Yu, EW. Bone metabolism after bariatric surgery. *J Bone Miner Res*. 2014;29(7):1507-18.

Prevenção e Tratamento de Deficiência de Ferro e Anemia no Paciente Bariátrico

Jacqueline Rizzolli e Daniela Schaan Casagrande

Introdução

Todos os procedimentos bariátricos apresentam risco de desnutrição e deficiências de micro e macro nutrientes a curto, médio ou longo prazo e todos os pacientes em preparo pré-operatório deverão ser orientados sobre estes riscos, sobre a necessidade de suplementação vitamínica e controle com exames periódicos para o resto da vida. As cirurgias com componente disabsortivo, como as derivações gástricas em Y-de-Roux (DGYR) e as derivações biliopancreáticas (DBP), apresentam maior eficácia na redução de peso e melhora de comorbidades a longo prazo, porém apresentam maior necessidade de suplementação vitamínica, sendo que a deficiência de ferro e as anemias ferroprivas podem ocorrer após muitos anos do procedimento, principalmente em mulheres em idade fértil e perdas menstruais abundantes, e muitas vezes de difícil manejo para o profissional de saúde não habituado a tratar pacientes bariátricos. Neste capítulo, iremos abordar aspectos importantes da fisiopatologia, da avaliação e do tratamento da deficiência de ferro em pacientes bariátricos.

Papel biológico do ferro

O ferro desempenha importantes funções no metabolismo humano, tais como transporte e armazenamento de oxigênio, reações de liberação de energia na cadeia de transporte de elétrons, conversão de ribose a desoxirribose, além de ser um cofator de algumas reações enzimáticas e outras reações metabólicas essenciais. Trata-se de um mineral

que está no corpo humano, combinado com moléculas de proteína, formando, desse modo, o grupo heme: que consiste na ligação de porfirina com um átomo de ferro.

Observa-se que cerca de 60% (4 a 5 g) do ferro do organismo podem ser encontrados sob a forma de hemoglobina, 15% de mioglobina e enzimas e o restante de reserva.

O ferro dos alimentos pode ser classificado de dois modos: heme e não heme. O ferro heme, de origem animal, está ligado à hemoglobina e mioglobina e é encontrado em abundância nas carnes vermelhas, especialmente em vísceras como fígado, rim e coração. O ferro não heme pode ser encontrado em alimentos de origem vegetal, como grãos de leguminosas (feijão, lentilha, grão de bico, soja), vegetais folhosos e legumes como espinafre, couve, rúcula, agrião etc. Somente 2 a 20% do ferro não heme e 15 a 35% do ferro heme ingeridos serão absorvidos.

Absorção, transporte e armazenamento de ferro

A quantidade de ferro elementar absorvida é influenciada, especialmente, por dois fatores: a necessidade individual e a biodisponibilidade do ferro exógeno. Em condições normais, quando não ocorrem perdas sanguíneas ou processo de gestação, a quantidade de ferro presente no organismo é preservada, sendo que apenas uma pequena quantidade, a cada dia, é perdida.

São necessários aproximadamente 40 mg de ferro por dia, e grande parte resulta da reciclagem do ferro existente no próprio organismo. A reciclagem fisiológica é tão eficiente que apenas 1 a 1,5 mg de ferro, proveniente da absorção intestinal, é necessário para manter o balanço interno. O ferro é absorvido no duodeno e no jejuno proximal pelos enterócitos. O mecanismo de absorção do ferro heme, proveniente da hemoglobina e da mioglobina, difere do mecanismo de absorção do ferro não heme. A hemoglobina é catabolizada no lúmen intestinal e a molécula heme é absorvida pelo enterócito como uma metaloporfirina intacta, sendo a internalização realizada por endocitose. Uma vez absorvida, o ferro é liberado do anel porfírico por ação da heme oxigenase. O ferro não heme é reduzido da forma férrica para ferrosa durante o processo digestivo.

A absorção do ferro não heme pelos enterócitos pode ocorrer por três mecanismos:

- Mecanismo paracelular inespecífico, não regulado, que tem baixa afinidade pelo ferro
- Mecanismo transcelular de difusão passiva, parcialmente regulado
- Mecanismo de transporte altamente regulado, envolvendo carreador, glicoproteína, ácidos graxos e/ou um complexo proteico. Após a absorção, dependendo do estado nutricional de ferro do organismo, este pode ser armazenado como ferritina no citosol da célula intestinal, podendo retornar ao lúmen intestinal pela descamação natural das células da mucosa. Esse mecanismo ocorre em um período de 2 a 4 dias, ou pode ser rapidamente transportado pela célula e entrar no fluido intracelular e no plasma.

No plasma é oxidado pela ferroxidase I e liga-se à transferrina, estando disponível para a captação por qualquer tecido com receptores da transferrina.

O parênquima hepático é um tecido especialmente rico em receptores da transferrina, que captam o complexo transferrinaferro e o interiorizam em uma vesícula intracelular na qual o ferro é libertado, retornando o complexo transferrina-receptor para a superfície celular e libertando novamente a transferrina para o plasma. Os hepatócitos são ricos em ferritina, uma proteína de armazenamento de ferro. O ferro pode ser libertado da ferritina por ação de agentes redutores como o ácido ascórbico, a cisteína e a glutationa redutase.

O balanço corporal do ferro pode ser negativo se houver carência alimentar, aumento das necessidades (infância, adolescência, gestação e lactação), sangramento anormal, perdas crônicas pelo trato gastrintestinal ou má absorção intestinal. Nessas situações, ocorre diminuição do ferro corporal armazenado, as hemácias apresentam-se microcíticas e hipocrômicas, os níveis circulantes de hemoglobina, ferro e ferritina diminuem, ocorrendo um aumento de transferrina, levando à diminuição da saturação de transferrina (sobra transferrina livre). Essa condição caracteriza a anemia ferropriva.

A excreção normal de ferro ocorre pelas células descamativas intestinais (cerca de 1 mg/dia) e pelo ciclo menstrual (0,5 mg/dia).

Em 2000 foi descoberta a hepcidina, uma proteína composta por 25 aminoácidos, que é sintetizada no fígado, circula no plasma, é excretada na urina e funciona como reguladora do metabolismo do ferro. A expressão da hepcidina é regulada por quatro

tipos de sinais: (1) sinal do aumento da atividade eritropoética; (2) sinais de resposta à concentração de ferro circulante; (3) sinais de resposta inflamatória; (4) sinais de stress do retículo endoplasmático.

Em condições de sobrecarga de ferro, a hepcidina é liberada fisiologicamente para reduzir os níveis de ferro circulante e proteger o organismo da toxicidade do ferro; já nos casos de anemia e depleção de ferro, o aumento dos níveis de eritropoetina leva a uma redução da hidroxilação da hepcidina, fazendo com que suas reservas permaneçam inativas no fígado, reduzindo as formas ativas circulantes.

O acúmulo de ferro e o processo inflamatório, frequentemente vistos nos pacientes com esteatose e obesidade, estimulam a síntese de hepcidina, a qual irá inibir a liberação de ferro no plasma. O ferro irá permanecer retido nas células duodenais e será amplamente eliminado nas fezes.

Nos pacientes em pós-operatório recente, principalmente até o 6º mês, o *status* inflamatório é ainda muito importante, com o aumento da hepcidina, e consequente eliminação de ferro nas fezes, que somado ao baixo aporte dietético e disabsorção duodenal, pode levar a uma rápida depleção de suas reservas.

► Biodisponibilidade do ferro

O tipo de ferro presente nos alimentos é um dos principais fatores relacionados com a sua biodisponibilidade.

Fatores dietéticos, como os polifenóis, incluindo os taninos (chás) e outras substâncias encontradas no café, o ácido oxálico (espinafre, acelga, chocolate, entre outros), os fitatos (encontrados, por exemplo, em grãos integrais e no milho), o ácido etilenodiamino tetra-acético (como conservantes) e outros, inibem a absorção do ferro não heme.

Chás ou cafés consumidos junto ou logo após as refeições podem reduzir sua absorção em 60 e 40%, respectivamente. Os polifenóis se ligam ao ferro, formando complexos entre os grupos hidroxila dos compostos fenólicos e as moléculas de ferro, tornando-o indisponível para absorção.

O magnésio e o zinco inibem a absorção, principalmente quando a quantidade destes for 300 e 5 vezes maior que a do ferro, respectivamente.

A absorção de ferro fica prejudicada em 50 a 60% quando há administração concomitante de alimentos ricos em cálcio. Segundo alguns estudos, a quantidade inferior a 150 mg de cálcio em uma refeição não afeta a absorção do ferro.

A deficiência de vitamina A inibe a utilização do ferro, entretanto a vitamina C aumenta a sua biodisponibilidade.

A absorção de metais próximos ao ferro na tabela periódica, como cobalto, níquel, manganês, zinco e cádmio, é aumentada na deficiência de ferro, o que ocorre também com o chumbo.

Sinais e sintomas de deficiência de ferro e anemia ferropriva

O paciente com deficiência de ferro ou níveis baixos de ferritina e sem anemia costuma ser assintomático ou apenas apresentar sintomas leves e inespecíficos como fadiga aos esforços e queda de cabelo.

Na vigência de anemia ferropriva, principalmente com níveis de hemoglobina inferiores a 10 g/dL, os sintomas tendem a se intensificar com fadiga, cefaleia, aumento da frequência cardíaca e taquicardia aos esforços, queda de cabelo, palidez cutânea, mucosa e de conjuntivas.

Casos mais graves, com hemoglobina inferior a 8,0 g/dL, podem evoluir com dispneia, sopro sistólico, aumento de área cardíaca, podendo chegar à insuficiência cardíaca. Sintomas neurológicos como sonolência, déficit cognitivo, depressão, confusão mental são raros, porém podem ocorrer e ser confundidos com outras doenças. Outros sintomas menos específicos relacionados com anemia ferropriva são anorexia, náuseas, diminuição de libido, alterações menstruais, unhas quebradiças, glossites e queilites e perversão do paladar (picacismo).

► Diagnóstico de deficiência de ferro e anemia ferropriva

A deficiência de ferro é caracterizada pela redução nos níveis de estoque desse mineral no organismo, o que é evidenciado pela redução das taxas de transferrina e ferritina, com ou sem a presença de anemia, ou seja, é uma situação subclínica.

A anemia ferropriva é um estado no qual há redução da quantidade total de ferro corporal até a exaustão de suas reservas, com insuficiente reposição, não suprindo as necessidades do organismo. Caracteriza-se pela deficiência no tamanho, na quantidade de glóbulos vermelhos ou na quantidade de hemoglobina presente nesses glóbulos. A anemia é, portanto, definida como o estado patológico que apresenta níveis mais reduzidos que os aceitáveis de hemoglobina ou hematócrito, e, portanto, é uma situação clínica.

Na literatura encontram-se variados pontos de corte para definição de deficiência de ferro e de anemia ferropriva, e um dos critérios mais práticos e de baixo custo é o que se segue:

- Deficiência de ferro:
 - Sem deficiência: ferritina > 50 ng/ml
 - Deficiência leve: ferritina = 30 a 49 ng/ml
 - Deficiência moderada: ferritina = 10 a 29 ng/ml
 - Deficiência grave: ferritina < 10 ng/ml
- Anemia ferropriva*:
 - Leve: hemoglobina = 12,9 a 11,00 g/dl em homens e 11,9 a 11,0 g/dl em mulheres
 - Moderada: hemoglobina = 10,9 a 8,0 g/dl em ambos os sexos
 - Grave: hemoglobina < 8,00 g/dl em ambos os sexos.

O estado nutricional de ferro pode ser avaliado por outros exames laboratoriais, em acréscimo ao hemograma. Os vários testes disponíveis frequentemente refletem diferentes aspectos do metabolismo do ferro: deficiência de ferro armazenado (ferritina); deficiência de ferro em transporte (dosagens de transferrina, índice de saturação da transferrina, protoporfirina eritrocitária livre e do receptor de transferrina). O alto custo desses exames e a dificuldade de laboratórios em realizá-los restringem seu uso rotineiro.

Entretanto, quando são observados níveis reduzidos de ferro associados à ferritina alta, existe a suspeita de anemia secundária a processos inflamatórios, afastando o diagnóstico de anemia ferropriva.

Os critérios indicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para diagnosticar anemia baseiam-se na concentração de hemoglobina, considerando-se

anêmicos homens, mulheres em idade fértil e gestantes com valores inferiores a 13 g/dL, 12 g/dL e 11 g/dL, respectivamente.

Mesmo com níveis de hemoglobina ainda dentro dos limites da normalidade, a deficiência de ferro já pode ser identificada por estoques inadequados mediante dosagem de ferritina sérica e índice de saturação de transferrina. Segundo Paiva *et al.*, não existe um parâmetro de excelência para o diagnóstico do estado nutricional de ferro, e sua escolha deve considerar as características inerentes ao indivíduo ou ao grupo populacional, a prevalência e a gravidade da deficiência de ferro, a incidência de doenças inflamatórias e infecciosas, a frequência de doenças hematológicas, o volume de amostra necessário, o custo e a complexidade da metodologia utilizada e a suscetibilidade a erros laboratoriais.

► Cirurgia bariátrica e deficiência de ferro

A cirurgia bariátrica altera a anatomia e a fisiologia do trato digestório. O resultado satisfatório da cirurgia pode ser atribuído a redução da ingestão calórica, restrição do volume das refeições, má absorção de nutrientes, alterações do apetite, alterações da percepção da palatabilidade dos alimentos e mudanças comportamentais pós-operatórias.

O acompanhamento de pós-operatório do paciente bariátrico deve ser ininterrupto, já que a cronicidade da doença continua associada aos efeitos colaterais da cirurgia, que são esperados e, se forem bem tratados, são controlados.

Os grupos de maior risco para desenvolvimento de anemia e deficiência de ferro no pós-operatório de cirurgia bariátrica são os compostos por:

- Mulheres em idade fértil (com perdas pela menstruação)
- Gestantes
- Adolescentes
- IMC pré-operatório superior a 50 kg/m²
- Deficiência concomitante de vitamina B12
- Procedimentos com maiores componentes disabsortivos (derivação biliopancreática derivações gastrojejunais em Y-de-Roux).

Em uma coorte de 1.252 pacientes submetidos à derivação gastrojejunal em Y-de-Roux, foi observada uma prevalência de anemia ferropriva de 14% e de deficiência de ferro de 28% no pré-operatório e de 30% de anemia e 60% de deficiência de ferro no pós-operatório. Um estudo similar com 1.125 pacientes e a mesma técnica cirúrgica evidenciou 12% de anemia no pré-operatório e 23% no pós-operatório. A anemia nos pacientes com obesidade grau 3 não operados pode ser atribuível ao *status* inflamatório e à ação da hepcidina bem como aos erros alimentares e ao consumo inadequado de macro e micronutrientes.

As causas para deficiência de ferro e anemia ferropriva no pós-operatório ocorrem por alteração no metabolismo do ferro e incluem:

- Perdas por hemorragia, sendo mais comum em mulheres com metrorragia
- Absorção insuficiente do ferro dos alimentos e dos suplementos orais pelo desvio do duodeno e primeira porção do jejun
- Aumento da concentração de hepcidina decorrente do *status* inflamatório crônico da obesidade, com consequente excreção elevada de ferro nas fezes
- Redução do ácido clorídrico pela pequena bolsa gástrica necessária para facilitar a absorção de ferro dos alimentos e suplementos orais
- Redução no consumo de carne vermelha por intolerância e/ou saciedade precoce, sendo esta a principal fonte alimentar de ferro.

Varma *et al.* destacaram a necessidade de reposição de ferro parenteral a longo prazo após procedimentos bariátricos disabsortivos, especialmente em mulheres pré-menopáusicas. Entretanto, deve-se começar com terapia oral e, se não houver resposta a esta, indica-se a parenteral. O monitoramento de ferro deve continuar indefinidamente, mesmo após reposição do estoque de ferro e resolução da anemia.

Tratamento de deficiência de ferro e anemia ferropriva

► Modificações da dieta

A orientação para ingestão de alimentos ricos em ferro deve ser realizada concomitantemente com o tratamento medicamentoso, sendo importante ressaltar que, no máximo, 15 a 35% do ferro de alimentos de origem animal e 2 a 20% do ferro de

alimentos de origem vegetal serão absorvidos.

Cerca de 90% do ferro dos alimentos estão na forma de sais de ferro, denominados ferro não heme. O grau de absorção desse tipo de ferro é altamente variável e depende das reservas de ferro do indivíduo e de outros componentes da dieta. Os outros 10% do ferro da dieta estão na forma de ferro heme, provenientes principalmente da hemoglobina e da mioglobina. O ferro heme é bem absorvido, e seu nível de absorção é pouco influenciado pelas reservas orgânicas do mineral ou por outros constituintes da dieta. Todavia, não se conhece exatamente o mecanismo de absorção e biodisponibilidade do ferro em dietas mistas cujos alimentos são consumidos em diferentes proporções e de maneira não uniforme em cada refeição, uma vez que os constituintes da dieta que interferem na biodisponibilidade do ferro não heme do *pool* de ferro intraluminal podem ser classificados em estimuladores e inibidores da absorção de ferro.

O ácido ascórbico converte o ferro férreo em ferroso, tornando-o solúvel no meio alcalino do intestino delgado. Além disso, no pH ácido do estômago, o ácido ascórbico forma um quelato com o cloreto férreo que permanece estável em pH alcalino.

Entre os inibidores da absorção estão os polifenóis, os fitatos, os fosfatos e os oxalatos. Os polifenóis são metabólitos secundários de origem vegetal, ricos em grupos hidroxila fenólicos, que formam complexos insolúveis com ferro. Polifenóis de alto peso molecular – os taninos – presentes no chá e no café são os maiores inibidores da absorção de ferro dos alimentos.

Os fosfatos ligados ou não a proteínas formam complexos insolúveis com ferro e são os principais responsáveis pela baixa biodisponibilidade do ferro de ovos, leite e derivados. Os fitatos, presentes em muitos cereais, inibem a absorção do ferro não heme da dieta pela formação de complexo insolúvel de fitato di e tetraférrego. O leite de vaca contém cerca de 0,5 a 1 mg de ferro, mas somente cerca de 10% do ferro do leite de vaca é absorvido. Acredita-se que a baixa biodisponibilidade do ferro do leite de vaca esteja relacionada com a alta concentração de cálcio e fosfoproteínas, juntamente com a baixa concentração de vitamina C.

As dietas ocidentais contêm cerca de 6 mg de Fe/1.000 kcal, estimando-se um consumo diário de 12 a 18 mg de ferro para muitos indivíduos.

Para aumentar as reservas orgânicas de ferro por intermédio da dieta é necessário:

- Aumentar o consumo de ferro heme
- Aumentar o consumo de vitamina C e outros estimuladores da absorção de ferro nas refeições
- Diminuir, durante as refeições, o consumo dos inibidores da absorção de ferro (chá, café, alguns cereais, leite e derivados).

Nos pacientes de pós-operatório de cirurgia bariátrica, dificilmente se consegue o controle dos níveis de ferro e outros micronutrientes e vitaminas apenas com cuidados alimentares, sendo que estas condutas de controle da qualidade de alimentação devem ser estimuladas, porém é indispensável reforçar que a suplementação vitamínica é indispensável e deve ser continuada por toda a vida.

► Tratamento medicamentoso

O tratamento com ferro medicamentoso deve ser utilizado em todos os pacientes com diagnóstico clínico-laboratorial de deficiência e de ferro e/ou anemia ferropriva, uma vez que as modificações da dieta, por si só, não podem corrigir a deficiência de ferro em pacientes bariátricos.

A resposta à suplementação de ferro por via parenteral é muito mais efetiva e obtém resultados mais rápidos e eficazes, porém nem sempre todos os pacientes têm acesso a este tipo de suplementação, e, apesar de baixos, existem alguns riscos de reações alérgicas e intolerâncias.

Gesquiere *et al.* realizaram um teste de absorção de dose única de ferro em 23 pacientes submetidos a derivações gastrojejunais em Y-de-Roux e que apresentavam níveis de ferritina $< 20 \mu\text{g}/\ell$. Estes pacientes receberam 1 comprimido com 100 mg de ferro elementar na forma de sulfato ferroso e os níveis séricos de ferro foram dosados em nível basal, 60', 120' e 180'. A absorção de ferro era considerada adequada quando os níveis séricos de ferro se elevavam acima de $80 \mu\text{g}/\text{mL}$ em qualquer um dos tempos, o que só foi obtido em 1 paciente (4,3% da amostra), demonstrando uma absorção insuficiente de suplementos orais de ferro em pacientes operados. Houve um estudo similar na Itália, feito por Santarpia *et al.* envolvendo 10 pacientes operados pela mesma técnica e 10 controles não operados que receberam 1 dose de 100 mg de ferro elementar por via oral (VO), na forma de sulfato ferroso. Os pacientes controles

obtiveram uma elevação de 150 µg/ml dos níveis basais de ferro sérico e os operados obtiveram uma elevação de 50 µg/ml. Apesar de a absorção ser parcial e muito inferior à dos controles, os pesquisadores consideraram uma resposta satisfatória para a absorção oral, a qual poderia ser utilizada como alternativa em casos mais leves de deficiência de ferro ou em pacientes que tenham intolerância à suplementação parenteral (Tabela 85.1).

Idealmente, o ferro VO deve ser ingerido com o estômago vazio. No entanto, isso pode aumentar seus efeitos colaterais desagradáveis, incluindo náuseas, desconforto epigástrico, cólicas abdominais e prisão de ventre e, consequentemente, diminuir a adesão ao tratamento. O tempo necessário para corrigir os estoques de ferro por terapia oral é de, no mínimo 4 meses, e as doses podem aumentar de acordo com as respostas aos exames séricos.

A absorção do sulfato ferroso, que contém 20% de ferro elementar, pode ser facilitada pela administração conjunta de fonte de vitamina C, como o suco de laranja.

A absorção do ferro eleva-se nas primeiras semanas de tratamento. O aumento da contagem de reticulócitos ao final da primeira semana de tratamento ou de 1 g/dia na hemoglobina e 3% no hematócrito após 1 a 2 meses seria indicativo de eficácia no tratamento.

Dependendo da sensibilidade individual, os sais ferrosos podem produzir diarreias em 5% dos pacientes e obstipação intestinal em cerca de 10%. Essas manifestações em adultos são mais frequentes com doses superiores a 200 mg de ferro elementar.

Tabela 85.1 Composição dos principais sais de ferro disponíveis para a suplementação oral.

Sal de ferro – comprimido, gotas, solução oral ou comprimido mastigável	Ferro total	Ferro elementar
Sulfato ferroso	300 mg	50 a 60 mg
Fumarato ferroso	200 mg	30 a 60 mg
Gliconato ferroso	300 mg	36 mg
Sacarato de hidróxido férrico polimaltosado	333 mg	100 mg
Ferro quelato glicinato	500 mg	100 mg

Dores epigástricas podem ocorrer em 7% dos casos com doses em torno de 200 mg e em 20% dos casos quando se administram doses próximas a 400 mg/dia. Fezes escuras são comuns na terapêutica com sais de ferro e podem ser apontadas inclusive como indício do cumprimento da prescrição, não se devendo interromper a terapêutica por seu aparecimento.

Alguns autores mencionam que a ingestão de ferro oral sistemática não parece ser capaz de impedir o desenvolvimento de anemia em 30 a 50% dos pacientes após DGYR e em 2 a 30% após DBP.

As multivitaminas orientadas aos pacientes no pós-operatório incluem o ferro no estado ferroso, mas sua concentração é bem abaixo das doses recomendadas, também não prevenindo a deficiência. O ferro não deve ser administrado conjuntamente a suplementos polivitamínicos e minerais.

Os minerais são mais bem absorvidos no trato digestório na sua forma quelada. Existem muitos veículos de quelação com uma grande variação na absorção. A captação dos minerais aminoácidos quelados pelas células intestinais é mais rápida que quantidades similares de íons metálicos, em razão do estado previamente quelato dos metais, o que leva à sua absorção como moléculas semelhantes a dipeptídios.

O ferro quelado sobrevive ao pH ácido do estômago sem alteração, não sofre as influências que sofrem os compostos de ferro inorgânico, e a efetividade quanto à sua absorção é até 4 vezes maior que a dos sais ferrosos.

A vitamina C é um potente ativador da absorção do ferro não hemínico (alimentos de origem animal). A absorção do ferro contido em uma dieta pode ser multiplicada até 5 vezes quando ela contém vitamina C. Essa vitamina não intervém apenas no nível da absorção do ferro não hemínico, ela também favorece a incorporação do ferro na ferritina e estimula a utilização do ferro das reservas, principalmente do baço.

A dose terapêutica diária para pessoas que não tenham problema de absorção é de 3 a 5 mg/kg/dia de ferro elementar durante o tempo necessário para a correção da anemia e a reposição dos estoques de ferro, ou 150 a 200 mg de ferro elementar por dia, divididos em 2 a 3 tomadas. As quantidades superiores a 100 mg de ferro elementar por vez são dificilmente absorvidas, pois a mucosa intestinal atua como barreira, impossibilitando a absorção excessiva. A recomendação de reposição para adultos após cirurgia bariátrica é de 1 a 2 g de ferro oral por dia, preferencialmente na

forma quelada ou sulfato ferroso, fora da alimentação e com suco cítrico. Alguns autores sugerem que todas as mulheres operadas que menstruam deveriam receber preventivamente suplementação de 100 mg de ferro elementar por dia desde o primeiro mês de pós-operatório por período indeterminado (talvez até a menopausa).

A reposição de ferro na forma intravenosa é a mais eficaz em pacientes pós-cirurgia bariátrica e, sempre que possível, deve ser a primeira escolha em pacientes com anemia ferropriva e níveis de ferritina abaixo de 20 ng/ml. A única apresentação comercial de ferro intravenoso no Brasil é o sacarato de hidróxido férrico (ou ferro sacarato) e as orientações para uso estão na Tabela 85.2.

A dose de ferro a ser reposta pode ser calculada pela seguinte fórmula:

$$[\text{Hb (g/dl) desejada} - \text{Hb (g/dl) encontrada}] \times \text{peso corporal (kg)} \times 24 + 500$$

Partindo deste cálculo, uma paciente com Hb 8,5 g/dl e peso 65 kg precisaria receber, para chegar a Hb 12,0 g/dl, a seguinte dose de ferro: $(12 - 8,5) \times (65 \times 24) + 500 = 727,5$ mg de ferro elementar.

Tabela 85.2 Orientações práticas para o uso de sacarato de ferro intravenoso.

- Não há necessidade de realizar a dose teste de hipersensibilidade antes da aplicação
- Dilua somente em soro fisiológico a 0,9% (não use soro glicosado)
- A diluição deve ser de, no mínimo, 100 ml de SF 0,9% para cada ampola de 5 ml com 100 mg de ferro elementar
- A infusão deve ser lenta, no mínimo 15 min para cada ampola. Geralmente recomenda-se 2 ampolas em 30 a 60 min.
- Respeite o tempo de intervalo entre as aplicações de, no mínimo, 24 h
- Respeite a dose máxima de 200 mg por aplicação e de 500 mg por semana
- Deve ser aplicado em ambiente hospitalar ou ambulatorial por equipe experiente e sob supervisão de enfermagem treinada.

SF: soro fisiológico.

Estima-se que a administração de 4 ampolas de ferro (2 aplicações de 200 mg cada) seja capaz de aumentar em pelo menos 1 g/dl a concentração de hemoglobina, efeito similar ao obtido com a transfusão de 1 unidade de concentrado de hemácias.

Na prática, geralmente se indica utilizar 2 ampolas de sacarato de ferro (200 mg) diluída em SF 0,9% 250 ml, correr por via IV lento, em 1 h. Repita semanalmente até completar 5 aplicações (1 g de ferro elementar).

Os efeitos adversos do ferro intravenoso são: deturpação passageira do paladar, hipotensão, febre, tremores, sensação de calor, reação no local da injeção e náuseas, porém ocorrem em menos de 1,5% dos pacientes e geralmente são amenizados quando respeitada a velocidade de aplicação do medicamento.

A aplicação do sacarato de ferro intramuscular (não é a mesma do intravenoso) serve como alternativa na impossibilidade de realizar a aplicação intravenosa, porém tem absorção irregular e mais efeitos indesejáveis como dor local, mancha hipocrômica no local da aplicação (se o ferro extravasar para o tecido subcutâneo), náuseas, hipotensão e, raramente, necrose muscular. É indispensável que seja aplicado por via intramuscular profundamente, com agulha longa, idealmente na nádega, com aplicação em Z.

Considerações finais

A deficiência de ferro e a anemia ferropriva são complicações muito frequentes e podem ocorrer em qualquer momento do pós-operatório de cirurgia bariátrica, principalmente nas técnicas com componente disabsortivo. Uma dieta rica em proteínas de origem animal e ferro pode ajudar a prevenir e amenizar estas deficiências, porém, apesar de todos os cuidados com a alimentação, estas deficiências não conseguem ser corrigidas sem tratamento medicamentoso. Nem todas as apresentações de suplementos orais de ferro são absorvidas adequadamente em pacientes com desvio intestinal, portanto a compreensão do mecanismo fisiopatológico da deficiência de ferro no paciente bariátrico bem como a escolha individualizada do melhor tratamento são fundamentais para se obter um bom resultado.

Bibliografia recomendada

- Abell TL, Minocha A. Gastrointestinal complications of bariatric surgery: diagnosis and therapy. Am J Med Sci. 2006; 331:214-8.
Bothwell TH, Baynes RD, MacFarlane B *et al.* Nutritional iron requirements and food

- iron absorption. *J Intern Med.* 1989; 226:357-65.
- Boecke R, Brauenboer B, Smulders FJF. Iron Deficiency before and after bariatric surgery: The need for iron supplementation. *Neth J Med.* 2013; 71(7): 412-17.
- Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via parenteral. *Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32 (supl2): 121-8.
- Cardoso MA, Penteado MV. Intervenções nutricionais na anemia ferropriva. *Cad Saúde Pública.* 1994; 10:231-40.
- Carpenter CE, Mahoney A. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sc Nutr.* 1992; 31: 333-67.
- Chen M, Krishnamurthy A, Mohamed AR, Green R. Hematological Disorders following Gastric Bypass surgery: Emerging Concepts of the interplay between nutritional deficiency and inflammation. *BioMed Res Int.* 2013: 205467. E pub 2013, jul 25.
- Cook JD, Baynes RD, Skikne BS. Iron deficiency and the measurement of iron status. *Nutr Res Rev.* 1992; 5:189-202.
- Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric-bypass for obesity – mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 89:2608-15.
- Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Oski FA. *Principles and practices of pediatrics.* 2 ed., Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1994. pp. 413-50.
- Demaeyer EM, Dallman P, Gurney JM *et al.* Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. *World Health Organization.* 1989. Geneva.
- Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington: National Academy of Sciences, 2001.
- Gesquiere I, Lanoo M, Augustijns P, Matthys C, Van der Schueren B, Foulon V. Iron deficiency after Roux-en-Y Gastric Bypass: Insufficient iron absorption from oral iron supplements. *Obes Surg.* 2014; 24:56-61.
- Henriques GS, Cozzolino SM. Ferro. In: Cozzolino SM. *Biodisponibilidade de nutrientes.* 3 ed. São Paulo: Manole, 2009. pp. 569-596.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PA. *Fundamentos em hematologia.* 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. 358 p.
- Lerner A, Iancu TC. Advances in understanding the bioavailability and absorption of iron. In: Horwitz C, Rozen P. (eds.). *Frontiers of gastrointestinal research – progress in diet and nutrition.* Tel Aviv: Karger; 1988, pp.117- 134.
- Marceau P, Biron S, Hould FS *et al.* Duodenal switch improved standard biliopancreatic diversion: a retrospective study. *Surg Obes Relat Dis.* 2009; 5:43-7.

- Munoz M, Botella-Romera F, Gomez-Ramirez S, Campos A, Garcia-Erce JA. Iron deficiency and anemia in bariatric surgical patients. Nutrition Hospitalaria. 2009; 24:640-54.
- Paiva AA, Rondo PH, Guerra-Shinohara EM. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. Rev Saúde Pública. 2000; 34:421-6.
- Santarpia L, Pagano MC, Cuomo R, Alfonsin L, Contaldo F, Pasanisi F. Iron absorption following a single dose of ferrous sulfate or ferric gluconate in patients with gastrectomy. Ann Nutr Metab. 2013; 63:55-59.
- Varma S, Baz W, Badine E *et al.* Need for parenteral iron therapy after bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. 2008; 4:715-20.
- Von Dryglaski A, Andris DA, Nuttall PR, Jackson S, Klein J, Wallace JR. Anemia after bariatric surgery cannot be explained by iron deficiency alone: Results of a large cohort study. Surg Obes Relat Dis. 2011; 7:151-6.
- Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1:S4-S6.
- World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva, 2001.
- Worwood M. Regulação do metabolismo do ferro. Anais Nestlé. 1996; 52:1-10.
- Yeager S. Role of the dietitian in a multidisciplinary bariatric program. Bariatric Nursing. 2008; 3:107-16.

*Sempre associada a níveis de ferritina < 50 ng/ml.

Risco Cirúrgico e Anestésico no Obeso Mórbido

Edmundo Machado Ferraz, Euclides Dias Martins Filho,
Maria Lúcia de Melo Silva Wanderley e Djanira Maria de Carvalho Calixto

Introdução

O tratamento cirúrgico para a obesidade mórbida apresenta eficácia comprovada e morbimortalidades aceitáveis. Entretanto, mesmo com baixas taxas, essas ocorrências podem levar a sequelas graves e óbito. Todos os procedimentos cirúrgicos bariátricos podem apresentar complicações com maior ou menor frequência, podendo ir desde um simples seroma de ferida operatória até casos graves como a peritonite difusa e o choque séptico.

No início dos anos 1990, Mason *et al.* publicaram os resultados do National Bariatric Surgery Registry no qual apresentaram uma casuística de 3.174 pacientes operados e seus resultados completos em relação às complicações e permanência hospitalar pós-operatória. Identificaram maior risco de compilação nos pacientes mais velhos, do sexo masculino e com maior índice de massa corporal (IMC). Houve alguma compilação em 10,3% dos pacientes, e esse foi o maior risco nos superobesos. As complicações mais graves foram trombose venosa profunda em 0,3% e vazamento de anastomose em 0,6%. A mortalidade relatada foi de 0,1%, 5 casos durante os primeiros 40 dias. Concluindo também que as cirurgias mais complexas, ou seja, com mais anastomoses, apresentam maior risco de vazamento e óbito, mesmo assim este é muito baixo.

Recentemente, em 2007, Murr *et al.* relataram os resultados da derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR) na Flórida. Um total de 19.174 pacientes operados entre 1999 e 2003 foram analisados. A incidência de compilação hospitalar ficou em 9,3%,

identificando a idade avançada e o sexo masculino como preditores fortemente associados a esse desfecho. A mortalidade hospitalar ficou em 0,28%, com os mesmos preditores fortemente associados. Demonstraram também que o número de procedimentos realizados pelo cirurgião e pelo hospital é inversamente proporcional à taxa de complicações e mortalidade. A maior mortalidade foi detectada entre cirurgiões e hospitais com volume \leq 100 procedimentos, quando comparada com maior experiência, ou seja, \geq 500 procedimentos. Outra observação foi a redução da média do tempo de permanência hospitalar de 4 dias em 1999 para 3 dias em 2003.

A doença obesidade é de difícil tratamento, sendo, portanto, também complexa a avaliação dos resultados do tratamento cirúrgico para essa patologia. Em 2009, Colquitt *et al.* publicaram um estudo de pesquisa em múltiplos bancos de dados, encontrando apenas 36 estudos controlados e randomizados ou prospectivos, comparando diferentes procedimentos bariátricos ou pacientes obesos operados *vs.* não operados. Concluíram que a modalidade cirúrgica é mais efetiva que o tratamento convencional. A perda de peso é similar entre os procedimentos laparoscópico e convencional. Entretanto, por apresentarem evidências limitadas e pela pobreza e baixa qualidade dos estudos, a segurança dos procedimentos requer cuidado na interpretação.

Após alguns anos de trabalho com esse tipo de paciente, podemos observar algumas condições desfavoráveis para uma boa evolução pós-operatória. A literatura também traz alguns estudos que identificam fatores de risco que contribuem com a elevação da morbimortalidade cirúrgica. Esses fatores podem ser denominados em conjunto fatores de risco peroperatórios. Dessa maneira, podemos didaticamente classificá-los em pré, trans e pós-operatórios.

Fatores de risco peroperatórios

A cirurgia bariátrica (CB) reduz a mortalidade, mas, por outro lado, essa redução depende em grande proporção da mortalidade cirúrgica peroperatória. A experiência sueca em 12.379 pacientes operados e acompanhados por 10 anos revela baixa mortalidade precoce. Entretanto, a mortalidade foi maior no sexo masculino e nos pacientes com idade superior a 50 anos de idade, ficando o infarto do miocárdio e o câncer como principais causas tardias de morte após cirurgia (Tabela 86.1).

► Fatores de risco pré-operatórios

Na avaliação pré-operatória, devemos identificar condições associadas à elevação da morbimortalidade cirúrgica, entre essas temos o excesso de peso (IMC), o sexo masculino e a idade avançada, como exemplos de fatores de risco clássicos. Evidências apontam que o sexo masculino associa-se a maior peso e altura, taxas mais elevadas de glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicosilada e triglicerídos (TG) baixos níveis de HDL-colesterol; maior incidência de hipertensão (HA), diabetes e apneia do sono. Além disso, a frequência de doença cardíaca é 10 vezes maior em homens. Por fim, os casos de vazamento de anastomose ocorrem com maior frequência no sexo masculino. Em relação à idade, sabemos que pacientes obesos operados com 50 anos ou mais apresentam maiores taxas de complicações pós-operatórias, e os com idade acima de 55 anos, maior mortalidade.

Tabela 86.1 Fatores de risco peroperatórios em cirurgia bariátrica.

Pré-operatórios

IMC*

Sexo*

Idade*

Comorbidades*

Estado psicológico**

Níveis séricos de proteína C reativa**

Leucometria do sangue periférico**

Transoperatórios

Número de procedimentos realizados pelo cirurgião*

Número de procedimentos realizados no hospital*

Equipamentos adequados***

Pós-operatórios

UTI, imagem e hemodinâmica capacitadas***

Acompanhamento adequado*

*Comprovados em trabalhos científicos.

**Ainda em estudo.

***Incluídos pelos autores.

Mais recentemente, Martins-Filho *et al.* publicaram estudo de fatores de risco associados à morbimortalidade em superobesos demonstrando que os principais fatores associados às complicações leves foram IMC > 55, diabetes e apneia do sono, enquanto os fatores associados às complicações graves e óbito foram o IMC > 55 e a cardiocoronariopatia. Após análise multivariada, o único fator que persistiu significativamente associado ao óbito foi o IMC > 55. Com o objetivo de reduzir esse risco, a perda de 10 a 15% do excesso de peso tem sido sugerida no pré-operatório de superobesos, com internamento e utilização de balão intragástrico (BIG).

Além da cirurgia, uma gama de fatores não cirúrgicos e psicológicos pode influenciar a habilidade do paciente de se ajustar ao pós-operatório. Os melhores resultados parecem ocorrer em pacientes jovens, do sexo feminino, bom estado mental, elevada autoestima, casamento satisfatório, alto nível socioeconômico, autocrítica e cooperativa. Mesmo que a avaliação psicológica não funcione como preditor de resultados, é importante que essa seja feita para identificar pacientes de risco e promover intervenções no pré e no pós-operatório.

A obesidade é reconhecidamente uma condição inflamatória crônica, e está associada à elevação de indicadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa (PCR) e contagem de leucócitos no sangue periférico. Recentes estudos têm associado essa condição inflamatória a aumento do risco de eventos cardíacos e vascular cerebral. Pesquisa de um grupo chinês, que já analisou 476 pacientes em pré-operatório de CB, revela que 74,4% dos pacientes têm elevação da PCR e 15,6% tem elevação da leucometria. E seus níveis são reduzidos após 1 ano de cirurgia em 69,8% para proteína C reativa e em 26,4% para contagem de leucócitos.

► Fatores de risco transoperatórios

Como já citado na introdução, o número de procedimentos realizados pelo cirurgião e pelo hospital é inversamente proporcional à taxa de complicações e mortalidade. O grupo de cirurgiões e hospitais com volume abaixo de 100 procedimentos apresenta

maior mortalidade, quando comparado com grupos com experiência maior que 500 procedimentos. Dessa maneira, podemos afirmar que existe uma curva de aprendizagem que deve ser feita de modo seguro, com boa estrutura e preceptoria técnica capacitada.

O bom resultado cirúrgico é influenciado também por outros fatores, como a equipe experiente, incluindo cirurgião auxiliar, anestesista, instrumentadora e circulante de sala; carro de anestesia adequado para ventilar obeso; monitoramento adequado; afastadores para obeso; instrumental para obeso; além de fios e drenos de qualidade. Considerando que os cuidados básicos como antibioticoprofilaxia, heparina de baixo peso molecular e fisioterapia respiratória fazem parte da rotina na condução desse tipo de paciente.

► Fatores de risco pós-operatórios

O suporte no pós-operatório para avaliar uma possível complicações ou ajudar no tratamento de uma complicações já instalada é fundamental. Todo programa de cirurgia para obesidade deve ter uma boa unidade de terapia intensiva com equipe treinada, um bom centro de diagnóstico por imagem com equipamento adequado para receber o paciente obeso, além de radiologistas experientes e uma boa hemodinâmica com equipe de sobreaviso 24 h. Esses cuidados, possivelmente, irão reduzir os riscos de modo significativo.

Recente estudo relata que 39,6% das complicações após a cirurgia bariátrica ocorrem durante os 180 dias após a alta hospitalar, reconhecendo-se que a adesão inadequada ao acompanhamento é fator causal de complicações. Alguns preditores de adesão foram identificados e devem constar do cadastro desses pacientes, tornando possível assim reconhecer o grupo de risco, quais sejam: idade, IMC, estado civil, se está empregado e cobertura do seguro. Todo paciente deve ter um seguimento multidisciplinar incluindo: cirurgião, nutricionista, psicólogo e endocrinologista. As consultas de egresso devem ser realizadas no mínimo com 15, 30 e 90 dias; 6 meses; 1 ano, 1 ano e meio, 2 anos e, a partir daí, anualmente. Alguns pacientes necessitam de um seguimento mais próximo, adequado às suas necessidades.

Risco cirúrgico e anestésico no obeso mórbido

O risco anestésico no paciente obeso mórbido está associado a vários fatores, como comorbidades e alterações anatômicas e fisiopatológicas.

Entre as principais comorbidades relacionadas com a obesidade estão hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM), doença coronariana, insuficiência cardíaca, dislipidemia, insuficiência vascular periférica, refluxo gastresofágico e apneia obstrutiva do sono (AOS). Existe relação direta entre o aumento do IMC e a incidência de comorbidades.

As alterações anatômicas são determinantes de dificuldades técnicas, desde a punção venosa periférica, o posicionamento na mesa operatória e a execução de eventual bloqueio no neuroeixo, até a ventilação sob máscara durante a indução anestésica e intubação traqueal.

As alterações fisiopatológicas incluem modificações na farmacocinética e na farmacodinâmica das medicações anestésicas, na mecânica ventilatória e em nível de trocas gasosas. Importante salientar a diminuição da capacidade residual funcional, o que determina, nesses pacientes, baixa tolerância ao decúbito dorsal horizontal e a períodos curtos de apneia.

A avaliação pré-anestésica deve ser a mais detalhada possível, com ênfase no exame das vias respiratórias superiores visando ao reconhecimento de pacientes de via respiratória difícil.

A medicação pré-anestésica de pacientes obesos mórbidos deve ser realizada com extremo cuidado. Há autores que preconizam sua utilização, desde que não haja apneia obstrutiva do sono. A nossa conduta é evitar o uso de medicações sedativas fora do ambiente cirúrgico.

Em relação ao manuseio anestésico desses pacientes, a exemplo do que ocorre com o cirurgião, é importante a experiência do anestesiologista, assim como a disponibilidade de material adequado, incluindo monitores, fármacos, aparelhos de anestesia e dispositivos de instrumentação de via respiratória (laringoscópios e lâminas de vários tamanhos, máscaras laríngeas, broncoscópio e outros). É imprescindível, além de tudo, uma estrutura hospitalar que possibilite um suporte pós-operatório de qualidade.

Diante do exposto, é justificável preconizar que deve haver dois anestesiologistas durante a indução da anestesia.

Considerações finais

A obesidade afeta 50% dos adultos e 18% das crianças nos Estados Unidos, liderando os problemas clínicos, psicossociais e econômicos em saúde naquele país, de modo não muito diferente do nosso. A eficácia da cirurgia bariátrica (80%), comparada com o tratamento conservador (5%), a torna hoje a terapia mais eficaz para a obesidade mórbida. Entretanto, como reduzir os riscos? Bons resultados em superobesos têm sido publicados com procedimentos de menor risco como a banda gástrica ajustável. Além disso, surgiram novos procedimentos bariátricos, como a gastrectomia vertical, utilizada originalmente para os pacientes de alto risco, e hoje pensada como procedimento único, pelos bons resultados obtidos por alguns grupos. Lembrando ainda a possibilidade do tratamento cirúrgico em 2 ou 3 tempos com objetivo de minimizar os riscos peroperatórios.

O bom resultado do tratamento cirúrgico para o obeso mórbido é multifatorial, depende de boas rotinas, disciplina e seguimento adequados. A identificação e o tratamento dos fatores de risco é medida importante para que as complicações possam ser reduzidas. Alguns estudos trazem propostas de escores de risco, principalmente para o paciente superobeso, que apresenta os piores resultados em relação à morbimortalidade cirúrgica. Esses resultados podem ser analisados por 3 itens: média de permanência hospitalar, incidência de complicações e incidência de óbito, sendo considerados padrão-ouro de avaliação em cirurgia.

Temos poucos escores preditivos na literatura. O escore do Recife utiliza um sistema de pontuação (Tabela 86.2), quantificando no pré-operatório as chances de ocorrência de complicações graves e óbito (Tabela 86.3). Esse escore foi validado em recente estudo, no qual foi comprovado que pacientes superobesos com pontuação > 3 no escore do Recife no pré-operatório de gastroplastia por via convencional apresentam elevada acurácia para predição de complicações pós-operatórias graves e óbito.

Tabela 86.2 Pontuação dos fatores de risco.

Fatores de risco	Pontuação

Idade > 40 anos	1
Tempo de obesidade mórbida > 5 anos	1
IMC > 60 kg/m ²	1
Apneia do sono	1
Diabetes	1
Dislipidemia	1
Doença coronariana	1
Doença pulmonar	1
Três comorbidades não incluídas	1
ASA 3 e 4*	1

*Classificação da American Society of Anesthesiology (ASA).

Tabela 86.3 Classificação do risco de mortalidade.

Pontuação	Mortalidade
0	< 1%
1 a 3	1 a 4%
4 a 5	5 a 9%
> 6	10 a 15%

Outro escore preditivo de morbimortalidade foi recentemente validado por DeMaria *et al.*, que realizaram um estudo multicêntrico. Os pesquisadores analisaram cinco fatores de risco: IMC $\geq 50 \text{ kg/m}^2$, sexo masculino, hipertensão, fatores de risco para embolia pulmonar e idade ≥ 45 anos. Foram analisados 4.431 pacientes e classificados em grupos A, B ou C. Os pacientes classificados como Classe C (4 ou 5 fatores de risco) apresentaram mortalidade 12 vezes maior que o grupo da Classe A (0 ou 1 fator de risco), com 0,2% de mortalidade para esse último grupo contra 2,4% do grupo C.

Por fim, é importante registrar o risco aumentado quando se fala em CB na infância ou adolescência, devendo sempre ter uma avaliação multidisciplinar, considerando as necessidades e características especiais desse grupo. Desse modo, a condução desses

casos deve ser preferencialmente realizada pelos grandes centros especializados no tratamento da obesidade.

Bibliografia recomendada

- Bagatini A, Trindade RD, Gomes CR, Marcks R. Anestesia para cirurgia bariátrica Avaliação retrospectiva e revisão da literatura. Rev Bras Anestesiol. 2006; 56(3):205-22.
- Browne AF, Inge T. How young for bariatric surgery in children? Semin Pediatr Surg 2009; 18(3):176-85.
- Carneiro G, Faria N, Ribeiro Filho F. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. Rev Assoc Med Bras. 2003; 49(3): 306-11.
- Chen SB, Lee YC, Ser KH, Chen JC, Chen SC, Hsieh HF, Lee WJ. Serum C-reactive protein and white blood cell count in morbidly obese surgical patients. Obes Surg. 2009;19(4):461-6.
- Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 15(2):CD003641.
- DeMaria EJ, Murr M, Byrne TK, Blackstone R, Grant JP, Budak A, Wolfe L. Validation of the obesity surgery mortality risk in patients undergoing gastric bypass for morbid obesity. Ann Surg. 2007; 246(4):583-4.
- Ferraz EM, Arruda PCL, Ferraz AAB, Bacelar TS, Albuquerque AC. Severe obese patients have a low incidence of operative mortality? The Recife Score: A new morbidity and mortality grading scale. A preliminary report. VII World Congress of Bariatric Surgery; 2002.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med. 2002; 347(5):305-13.
- Livingston EH, Huerta S, Arthur D, Lee S, De Shields S, Heber D. Male gender is a predictor of morbidity and age a predictor of mortality for patients undergoing gastric bypass surgery. Ann Surg. 2002; 236(50):576-82.
- Lorentz MN, Albergaria VF, Lima FAZ. Anestesia para obesidade mórbida. Rev Bras Anestesiol. 2000; 57(2):199-213.
- Marsk R, Freedman J, Tynelius P, Rasmussen F, Näslund E. Antiobesity surgery in Sweden from 1980 to 2005: a population-based study with a focus on mortality. Ann Surg. 2008; 248(5):777-81.
- Martins-Filho ED, Câmara-Neto JB, Ferraz AAB, Amorim M, Ferraz EM. Evaluation of risk factors in superobese patients submitted to conventional Fobi-Capella surgery.

- Arq Gastroenterol. 2008; 45(1):3-10.
- Mason EE, Renquist KE, Jiang D. Perioperative risks and safety of surgery for severe obesity. Am J Clin Nutr. 1992; 55:573S-6S.
- Murr MM, Martin T, Haines K, Torrella T, Dragotti R, Kandil A, Gallagher SF, Harmsen S. A state-wide review of contemporary outcomes of gastric bypass in Florida: does provider volume impact outcomes? Ann Surg. 2007; 245(5):699-706.
- Nguyen NT, Rivers R, Wolfe BM. Factors associated with operative outcomes in laparoscopic gastric bypass. J Am Col Surg. 2003; 197(4):548-55.
- Paśnik K, Najdecki M, Koziarski T, Kwiatkowski A, Bragorzewski J. New trends in bariatric surgery. Pol Merkur Lekarski. 2009; 26(155):539-41.
- Residori L, García-Lorda P, Flancbaum L, Pi-Sunyer FX, Laferrere B. Prevalence of comorbidities in obese patients before bariatric surgery: effect of race. Obes Surg. 2003; 13:333-40.
- Rosen DJ, Dakin GF, Pomp A. Sleeve gastrectomy. Minerva Chir. 2009; 64(3):285-95.
- Shenkman Z, Shir Y, Brodsky JB. Perioperative management of the obese patient. Brit J Anaest. 1993;70(3):349-59.
- Singhal R, Kitchen M, Bridgwater S, Super P. Age > or =50 does not influence outcome in laparoscopic gastric banding. Obes Surg. 2009; 19(4):418-21.
- van Hout GC, Verschure SK, van Heck GL. Psychosocial predictors of success following bariatric surgery. Obes Surg. 2005;15(4):552-60.
- Wheeler E, Prettyman A, Lenhard MJ, Tran K. Adherence to outpatient program postoperative appointments after bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. 2008; 4(4):515-20.

Cirurgia Bariátrica em Extremos de Idade

Josefina Dourado Matielli, Arthur Belarmino Garrido Junior, Marcelo Roque de Oliveira, Alexandre Amado Elias, Renato Massaru Ito e Henrique Yoshio Shirozaki

Introdução

A indicação da cirurgia bariátrica (CB) para pacientes adultos é bem aceita e tem regras bem definidas. Para adolescentes e idosos, entretanto, essa indicação ainda envolve alguma polêmica.

Mesmo em crianças e adolescentes, a obesidade pode acarretar doenças metabólicas, ortopédicas, respiratórias e cardíacas, mas, nesta fase da vida tão vulnerável, os problemas psicológicos e de integração social são mais evidentes. A criança obesa está em uma época de formação de sua personalidade e de sociabilização e o grande excesso de peso costuma tolher sua vida coletiva, seja na escola, entre os colegas ou nos esportes. Tal como nos adultos, as possibilidades de controle clínico da obesidade de grande proporção nos muito jovens são remotas. Portanto, a alternativa de tratamento cirúrgico pode ser válida. Como estão em fase de crescimento, crianças e adolescentes necessitam de alimentação adequada para garantir o desenvolvimento de novos tecidos. Daí a preocupação com a indicação de CB nesses casos, que restringe a ingestão e/ou a absorção de nutrientes. Além disso, alguns jovens, por imaturidade, podem não compreender bem as implicações do tratamento cirúrgico: riscos, inconvenientes, necessidade de mudanças de hábito e de acompanhamento multiprofissional a longo prazo. A participação dos pais ou responsáveis é de importância básica.

Há uma preocupação mundial com os caminhos que a obesidade está trilhando. Sua incidência vem crescendo e está alcançando níveis epidêmicos na população adulta. De

maneira semelhante, está aumentando em jovens. No Brasil, a prevalência da obesidade em idade pré-escolar no gênero feminino, entre 4 e 5 anos, aumentou de 3,6% em 1975 para 7,6% em 1996. Com grandes chances, os adolescentes obesos se tornarão adultos obesos mórbidos.

No outro extremo de vida, com melhor acesso a tratamento médico, novos medicamentos e medicina preventiva, a expectativa de vida das pessoas está aumentando, mas nem sempre ter idade é sinônimo de saúde. Pode significar “esperar a morte” e ter uma vida sem qualidade, sem alternativa. Nos idosos como em outras idades, a obesidade também está aumentando, o que agrava doenças preexistentes como diabetes, dislipidemias, hipertensão arterial e artropatias, piorando muito a qualidade de vida, às vezes restringindo a pessoa a uma cadeira de rodas ou à cama. O tratamento clínico da obesidade nesses pacientes, em geral, já falhou várias vezes e a cirurgia pode ser a única alternativa para voltar a andar. Sua indicação é vista com cautela, muitas vezes por que o idoso apresenta doenças associadas que exigem maior cuidado e controle prévio para se submeter a uma cirurgia segura. Temos que avaliar prós e contras e se há condições clínicas que possibilitem ao paciente o procedimento. O objetivo é dar ao idoso a chance de ter um final de vida digno.

A resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1.766/05 de 11/07/2005 define que podem ser operados pacientes maiores de 18 anos. Idosos e jovens entre 16 e 18 anos só podem mediante precauções especiais e avaliação de “custo-benefício”. Devem ter passado por tratamento clínico sem sucesso por pelo menos 2 anos. É necessário haver equipe multiprofissional com endocrinologista, nutricionista, cardiologista, psicólogo, psiquiatra, fisioterapeuta e profissional de atividade física, para preparar, acompanhar o paciente no transoperatório, e fazer o seu seguimento até o final da vida.

Cirurgia bariátrica em adolescentes

► Bases etiopatogênicas

Tenhamos em mente que a etiopatogenia da obesidade é multifatorial. Contribuem fatores genéticos, endócrinos, ambientais (socioeconômicos e culturais), comportamentais, psicossociais. Sabe-se que se um dos pais é obeso o risco de o filho

ser obeso é de 40%; se os 2 pais forem obesos o risco aumenta para 80% e se nenhum deles for obeso o risco é de 10%. A herança é poligênica. Existem várias síndromes específicas associadas ao grau acentuado de obesidade, como a de Prader-Willi, a de Laurence-Moon-Biedl, a de Alstrom e a de Carpenter, sendo a primeira menos rara. Causas endócrinas como hipotiroidismo, síndrome de Cushing, déficit de hormônio de crescimento e craniofaringeomas devem ser considerados. As causas podem também envolver uso de medicamentos como corticoides, valproatos ou outros antipsicóticos; ou problemas físicos que prejudiquem a atividade – paralisia infantil, espinha bífida, paraplegia, distrofia muscular e acidentes com sequelas.

Entre os fatores ambientais, destacam-se o estímulo à ingestão exagerada de alimentos inadequados e o sedentarismo infantojuvenil. A facilidade dos *fast-foods*, *snacks*, o apelo das TVs e a dificuldade em ter alguém preparando uma alimentação adequada direcionam a um hábito errado. O cardápio é repleto de hambúrgueres, *nuggets*, salgadinhos, batatas fritas, macarrão instantâneo, refrigerantes, doces e chocolates. Há troca de refeições tradicionais, que incluíam de modo equilibrado verduras, legumes, carnes, carboidratos e frutas, por alimentos hipercalóricos, ingeridos em grande quantidade e de maneira desordenada.

Nas médias e grandes cidades, com o aumento da criminalidade, as crianças deixam de brincar na rua, jogar bola e andar de bicicleta, e ficam restritas ao lazer dentro de casa, vendo TV, jogando *videogame*, ou usando o computador, hábitos que implicam baixa queima calórica. A atividade física restringe-se à escola, em geral uma vez na semana. Quando essas crianças aumentam o peso, mesmo que gostem de exercícios, por não acompanharem o rendimento das outras crianças nas brincadeiras, são vítimas de chacotas, comentários maldosos e se retraem cada vez mais, procurando atividades isoladas. Muitas vezes frustradas, angustiadas e deprimidas, usam a comida e os doces como modo de compensar as dores emocionais.

A reversão desse quadro dependeria da mudança do comportamento familiar, por exemplo, programas de lazer não associados a alimentos, como jogos, cinema, passeios, esportes; reconhecimento do esforço da criança e do adolescente presenteando-os com roupas, perfumes, jogos, livros, em vez de guloseimas; adesão dos avós, padrinhos e madrinhas, estimulando a continuidade do tratamento e não oferecendo comida ou “docinhos” como demonstração de afeto ou segurança. No obeso

juvenil, deve-se ter como alvo a modificação desses hábitos, o que é muito difícil na prática.

► Afecções associadas

O jovem obeso deve ser investigado quanto a doenças associadas já existentes ou aquelas que podem surgir em consequência da obesidade. Nas crianças obesas, há maior incidência de hipertensão arterial, dislipidemias (hipertrigliceridemia, níveis de LDL colesterol elevado), hiperinsulinemia (o que caracteriza síndrome metabólica), broncospasmo induzido pelo exercício, apneia do sono acarretando queda do rendimento escolar, artropatias em membros inferiores, redução da capacidade física e desajustes psicossociais, às vezes acompanhados de depressão. No consultório, além da síndrome metabólica, chegamos a ver adolescentes já com diabetes tipo II. A criança obesa tende a apresentar aceleração no crescimento, com avanço da maturação óssea e puberdade precoce. Quando a obesidade é consequência de alterações hormonais, o crescimento e a puberdade podem ser retardados. Os pacientes de 11 a 14 anos obesos podem ter compleição física, comportamento metabólico e doenças semelhantes ao adulto obeso.

Em 36 adolescentes submetidos à CB, observamos as comorbidades expressas nas Figuras 87.1 e 87.2.

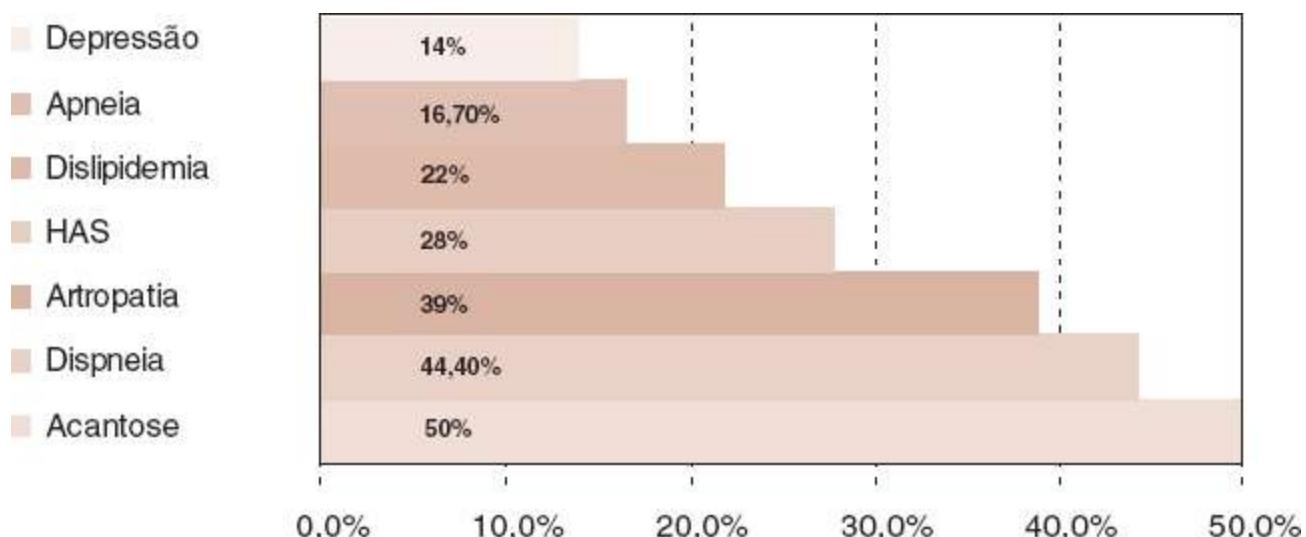


Figura 87.1 Doenças em adolescentes submetidos à cirurgia bariátrica. HAS: hipertensão arterial sistêmica.

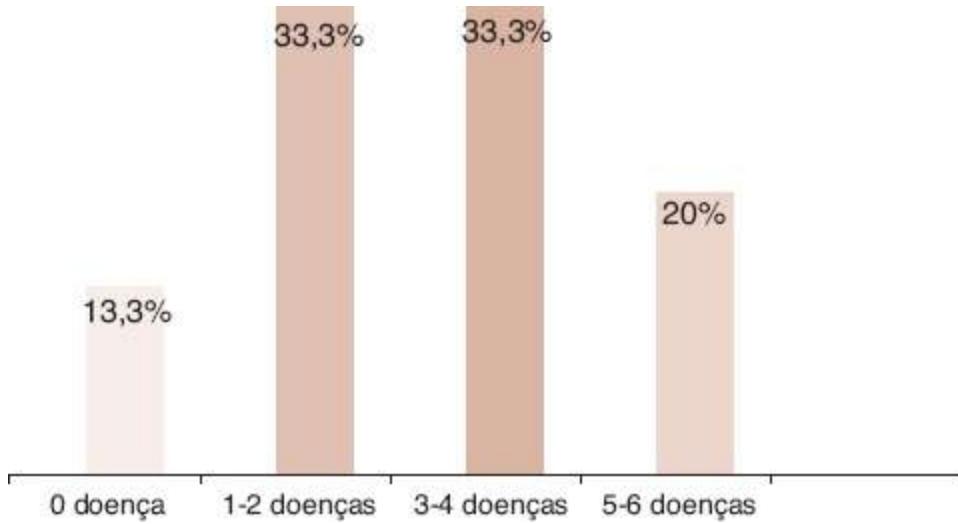


Figura 87.2 Doenças associadas à obesidade em adolescentes submetidos à cirurgia bariátrica.

► Classificação da obesidade juvenil

Nesta fase (11 a 14 anos) podemos usar para classificação da obesidade o índice de massa corporal (IMC) = peso/altura ao quadrado (kg/m^2). Em faixas etárias menores, são adotados valores P/E (peso/estatura) ou IMC relativo (IMC real/IMC 50, sendo IMC 50 = percentil 50 para estatura e peso para a idade). Quando o IMC relativo é maior ou igual a 120%, pode-se considerar que a criança é obesa, e quando maior que 140%, superobesa.

Tratamento

O tratamento da criança e do adolescente obesos exige uma equipe multiprofissional com nutricionista, psicólogo, instrutor de esportes, endocrinologista e, às vezes, psiquiatra, quando a inadequação psicossocial for extrema e exigir medicação (compulsão alimentar e depressão). O uso de anorexígenos está formalmente contraindicado. Pode-se cogitar do uso do orlistate e, em alguns casos, da sibutramina. O retorno deve ser frequente para acompanhamento pela equipe.

Nos casos extremos (obesidade mórbida), com a falência dos tratamentos clínicos, feita avaliação psicológica longa e minuciosa, com anuência informada do paciente e da família e o comprometimento de manter o acompanhamento pela equipe (médico,

psicólogo, nutricionista) no pós-operatório, pode-se indicar tratamento cirúrgico.

Há relativamente poucos dados sobre CB em crianças e adolescentes na literatura. Seus resultados a longo prazo ainda não são claros. Porém, é certo que se esse jovem não tiver uma solução eficaz para sua doença, ele não permanecerá saudável por muito tempo.

► Opções cirúrgicas

- **Gastroplastia vertical com anel (GVA).** Septação gástrica vertical com anel – funciona somente por restrição à ingestão de alimentos, mediante obstáculo mecânico.
- **Banda gástrica ajustável (BGA).** É também uma cirurgia apenas restritiva, com uma “banda” ou “anel” ao redor do estômago, que regula a velocidade de saída do alimento, da pequena bolsa criada, para o estômago distal.
- **Derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR).** É uma cirurgia restritiva, na qual se cria uma pequena bolsa gástrica, que se liga diretamente ao jejuno, excluindo a maior parte do estômago, o duodeno e a porção proximal do jejuno, causando discreta disabsorção. A perda de peso é da ordem de 30 a 35%. Exige o controle de ferro, cálcio, proteínas e vitaminas por exames laboratoriais a cada 2 meses inicialmente, e depois com espaços de tempo maiores.
- **Derivações biliopancreáticas (DBP).** São procedimentos com componente malabsortivo maior. Tem a vantagem de não obrigar a grande mudança do hábito alimentar em volume. Pode, porém, causar deficiência proteica, de ferro, de folatos e cálcio em maior proporção, necessitando de reposição oral vitamínica, proteica, de eletrólitos e de ferro, às vezes até por via parenteral.
- **Gastrectomia vertical ou manga gástrica (GV).** Tem-se mostrado mais efetiva que o balão intragástrico e a banda gástrica. A diminuição da ghrelina pode ser um fator de melhor resultado com poucos efeitos colaterais, embora tenham sido relatados alguns casos de refluxo gastresofágico. A complicação maior é a fistula na junção gastresofágica que acarreta longo período de morbidade com necessidade de colocação de *stents* ou operações de revisão.

Mason operou com sua técnica (GVA) 47 adolescentes de 14 a 21 anos, 32 meninas e 15 meninos, com média de peso pré-operatória de 138,7 kg, média de altura de 1,68 m e média de IMC de 48,4 kg/m². Não houve morte ou complicações pós-operatórias imediatas graves. Em 25 pacientes, a média de peso diminuiu de 138 para 103,6 kg e o IMC médio de 52,8 para 38,7 kg/m² em 5 anos. Em 14 pacientes, a média de peso caiu de 135,8 para 107,6 kg e o IMC de 49,6 para 39,6 kg/m² em 10 anos. Alguns pacientes ganharam peso novamente (na maioria, mulheres) e foram re-estudados e reoperados conforme a necessidade. Alguns cirurgiões defendem esta técnica, mas ressaltam que eventuais distúrbios ósseos pela menor ingestão de vitaminas lipossolúveis, cálcio e ferro a longo prazo precisam ser avaliados. O sucesso dessa operação em relação à perda de peso mantida é questionável. Entretanto, Greenstein avaliou 18 adolescentes, em períodos de 1 a 9 anos, após serem submetidos à GVA, quanto à qualidade de vida. Estavam todos satisfeitos, reintegrados à sociedade, estudando ou trabalhando.

Silberhumer *et al.* trataram 50 casos com idade entre 9 e 17 anos, com banda gástrica, e o IMC caiu de 45 para 32 kg/m², Fielding *et al.*, relataram 42 adolescentes em que o IMC caiu de 42 a menos de 30 kg/m², com o uso da banda gástrica, sem anormalidades metabólicas. Strauss avaliou 10 adolescentes submetidos à DGYR de 7 a 10 anos, em que a perda de peso foi de 30 kg em média, sendo necessárias 4 reoperações tardias. Buchwald operou 15 adolescentes entre 13 e 17 anos, 3 derivações jejunoileais, 7 gastroplastias verticais com banda e 5 DGYR, sem mortalidade a longo prazo e com redução do IMC de 45%. Ele salienta que esses adolescentes devem ter avaliação especial de equipe multiprofissional experiente e que esse seguimento deve ser a longo prazo.

Breaux fez um estudo retrospectivo de 22 crianças de 8 a 18 anos submetidas à cirurgia. Três eram crianças com 8, 9 e 11 anos de idade e 19 eram adolescentes: 11 apresentavam apneia do sono e 11 não apresentavam. Os procedimentos realizados foram: GVA – 5 casos, DGYR – 14 casos, DBP – 4 casos. Eram 9 meninos e 13 meninas. A média de idade das crianças que apresentavam apneia era 14,2 anos e 16,4 anos para as não apneicas. Após as operações, nas sem apneia, o IMC médio caiu de 56,4 para 35,5 kg/m², nas com apneia, o IMC médio caiu de 70,3 para 46,5 kg/m². Nas sem apneia, o peso médio caiu de 149 para 97 kg e nas com apneia caiu de 192 para 118 kg. Ocorreram duas mortes no seguimento a longo prazo, uma por superdosagem de

entorpecente e outra por tumor cerebral. Das 5 que tinham GVA, uma foi convertida para DGYR. A média de perda do excesso de peso foi 59%. O autor abandonou GVA pelos resultados insignificantes.

Wittgrove *et al.* acham que a idade limite de 13 anos para meninas e 15 para meninos, recomendada nos EUA, é arbitrária e discriminatória para os meninos. Coher *et al.* operaram 42 jovens entre 13 e 18 anos, sendo 35 do gênero masculino, com IMC médio de 45 kg/m². Utilizaram a DGYR e o IMC final foi 25 kg/m² Morton e Albanese, em revisão de 188 adolescentes submetidos à CB em vários hospitais-escola, não encontraram morbimortalidade. Varela *et al.* também analisaram 309 casos de hospital-escola, sendo 69% de DGYR e não encontraram mortalidade cirúrgica.

Scopinaro é um dos defensores da DBP. Existem vários trabalhos utilizando esta técnica na síndrome de Prader-Willi, ressaltando a adesão do paciente ao tratamento.

► Nossos resultados

Analisamos 36 adolescentes – 22 meninas e 14 meninos com idade média de 15,8 anos (13 a 17), peso pré-operatório médio de 136,2 kg (91 a 195,8), altura pré-operatória média de 1,69 m (1,56 a 1,83), IMC pré-operatório médio de 47,49 kg/m² (36 a 59,8). Eles apresentavam comorbidez importante em 75% dos casos. Todos foram submetidos à DGYR com anel, operação de Fobi-Capella (Figura 87.3), em nosso serviço. O seguimento variou de 3 meses a 4 anos: 7 pacientes foram acompanhados por 3 a 9 meses, 20 pacientes por 1 a 2 anos, 9 pacientes por 3 a 4 anos.

Observamos 2 tipos de evolução e assim dividimos em dois grupos. O grupo A comportou-se como os adultos, alcançando a perda máxima do IMC de 31 a 35% após 1 a 2 anos, permanecendo assim após 3 a 4 anos.

A redução do IMC no grupo B foi maior do que no grupo A: aos 1 a 2 anos, 38%, e especialmente aos 3 a 4 anos de seguimento, 43,7%, o que se explica pelo aumento da altura, pois ainda estavam crescendo (Tabela 87.1).

No grupo B, analisamos o crescimento em relação à idade e vimos que os mais novos cresceram mais que os mais velhos (Tabela 87.2). Quanto ao gênero, como as meninas entram na puberdade mais precocemente, param de crescer mais cedo. Já os meninos crescem por tempo maior por ter a puberdade mais tardia (Figura 87.4).

A readaptação desses adolescentes ao dia a dia, a reintegração escolar e social, além da melhora das doenças associadas é muito gratificante. São importantíssimos os acompanhamentos médico e nutricional, a readaptação à atividade física, os exames de controle, os cuidados com os fármacos e o suporte emocional com psicólogo para ajudar a reprender a lidar com os problemas cotidianos. O apelo da mídia e dos colegas quanto à alimentação errada e, posteriormente, a bebidas alcoólicas continua. É preciso lembrá-los sempre de que a cirurgia não é milagre, e sim um investimento contínuo.



Figura 87.3 Operação de Fobi-Capella.

Tabela 87.1 Redução pós-operatória média do IMC.

Grupo	IMC 3 a 9 meses	IMC 1 a 2 anos	IMC 3 a 4 anos
Grupo A	27%	39%	35,5%
Grupo B	32,6%	38%	43,7%

Concluímos que a cirurgia em adolescentes obesos mórbidos tem o seu papel, não interrompendo o crescimento enquanto as cartilagens epifisárias estiverem abertas. Deve ser realizada com responsabilidade e anuência dos médicos, pais e adolescentes, pois são pacientes que têm a vida inteira pela frente e precisam de acompanhamento a longo prazo.

Cirurgia bariátrica em idosos

A morte por doença cardiovascular é 50% maior em indivíduos obesos e 90% maior em obesos grau III. Pacientes com IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ têm o dobro de risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva. Mais de 80% dos casos de diabetes podem ser atribuídos à obesidade. A incidência de osteoartrose é aumentada entre obesos e pode levar à incapacidade física e perda de independência. Há maior incidência de câncer de vesícula e vias biliares, mama, ovário e endométrio em mulheres obesas, e, em homens, maior risco de câncer de estômago, reto e próstata; em ambos os sexos, câncer de cólon e maior mortalidade por câncer de esôfago, fígado, pâncreas, rim e linfoma não Hodgkin. Esses males têm relação com o tempo de obesidade e aumentam gradativamente por causas diversas como:

Tabela 87.2 Crescimento pós-operatório médio (P.O.) em relação à idade no grupo B.

Idade	1 ano P.O.	2 anos P.O.	3 anos P.O.	4 anos P.O.	5 anos P.O.	6 anos P.O.	7 anos P.O.	8 anos P.O.
13 a 15 anos	1,3 cm (n = 1)	—	3 cm (n = 2)	7 cm (n = 2)	4,5 cm (n = 2)	12 cm (n = 1)	—	1 cm (n = 1)
16 a 17 anos	1 cm (n = 6)	1 cm (n = 4)	1,8 cm (n = 5)	2,5 cm (n = 6)	1 cm (n = 1)	1 cm (n = 1)	—	—

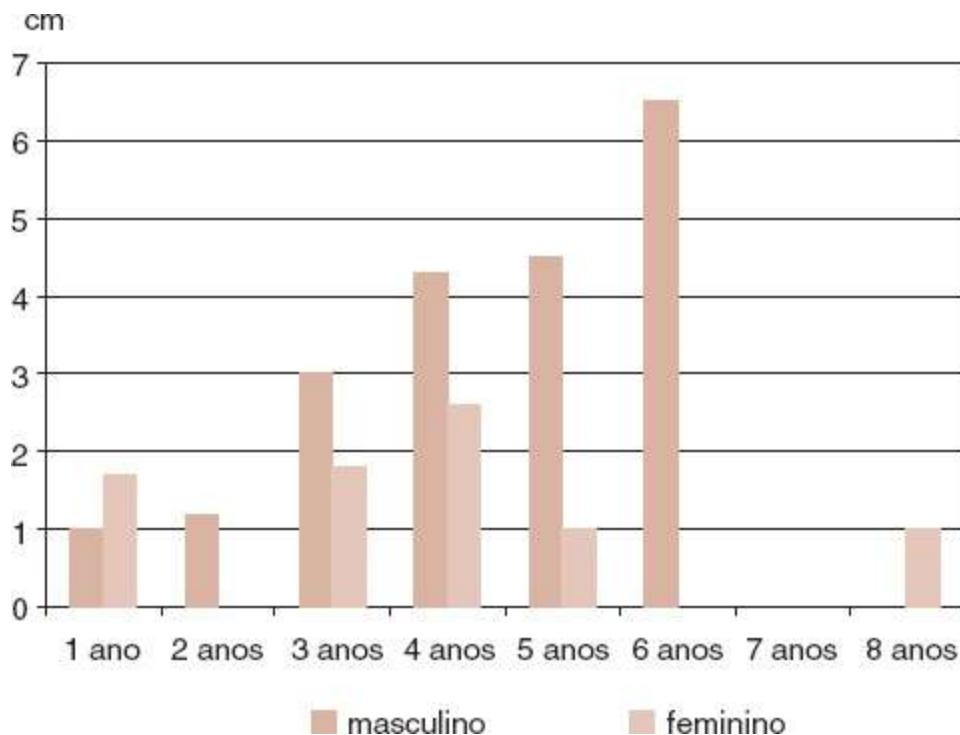


Figura 87.4 Crescimento pós-operatório médio relacionado com o gênero (grupo B).

- Uso crônico de corticoides, antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes e outros medicamentos
- Diminuição da taxa metabólica basal por redução da massa magra e da atividade física espontânea ou consequente à doença limitante (osteoartrose)
- Falta de estímulo para atividade física
- Perda de familiares
- Cessação de tabagismo, que também contribui para que o paciente chegue à obesidade mórbida.

Muitos idosos obesos tentaram tratamentos clínicos sem sucesso, e o tratamento cirúrgico pode ser uma opção. Entretanto, a idade do paciente por si só é um dos fatores de risco cirúrgico e o tempo de obesidade mórbida é outro fator somatório, independentemente das doenças associadas, conforme nos mostra Ferraz, que elaborou o Escore do Recife, o qual estabelece uma pontuação capaz de quantificar antes da cirurgia as chances de ocorrerem complicações mais graves e óbito em cada doente avaliado (Tabela 87.3).

Tabela 87.3 Pontuação de fatores de risco de candidatos à cirurgia bariátrica (Escore do Recife).

Fatores agravantes	Pontuação
Idade > 40 anos	1
Tempo de obesidade mórbida	1
IMC > 60 kg/m ²	1
Apneia do sono	1
Diabetes	1
Dislipidemia	1
Doença coronariana	1
Doença pulmonar	1
Combinação de 3 outras comorbidades	1
ASA 3 e 4*	1

* Classificação da American Society of Anesthesiology: ASA 1 – normal; ASA 2 – doença sistêmica moderada; ASA 3 – doença grave não incapacitante; ASA 4 – doença grave incapacitante com risco de vida; ASA 5 – moribundo.

Isso evidencia a necessidade de medidas especiais no preparo desses pacientes:

- Compensação de problemas respiratórios: parar de fumar e preparo fisioterápico
- Aspecto cardiovascular: controle de pressão arterial, avaliação coronariana e da função miocárdica
- Diabetes e dislipidemias
- Perda de peso pré-operatória
- Avaliação da necessidade de cardiologista na sala operatória
- Encaminhamento para unidade de terapia intensiva para acompanhar o pós-operatório com mais precisão
- Deambulação precoce, fisioterapia motora e respiratória.

Quanto maior a pontuação obtida pelo paciente, maior é o risco cirúrgico (Tabela 87.4).

Em dois centros universitários da Flórida foram avaliados resultados de CB con-

DGYR em idosos (mais de 65 anos). Os dados foram colhidos prospectivamente entre 1999 e 2005. Foram 25 pacientes com idade média de 68 anos e IMC médio de 50 kg/m². O risco de complicações cirúrgicas foi de 20% e de mortalidade, 4% (maior que os esperados para pacientes mais jovens). Em um seguimento de 9 meses em média, a perda do excesso de peso foi de 45% e houve significativa melhora das comorbidades clínicas. Em um outro estudo prospectivo em dois grandes bancos de dados americanos (National Hospital Discharge Survey e National Inpatient Survey), entre 2001 e 2002 de 25.428 CB, 478 foram realizadas em idosos com mais de 65 anos. A mortalidade foi de 3,2% (jovens 0,2 a 0,7%) e houve efeitos adversos em 32,3% (jovens 21,6%).

Hazzan *et al.* fizeram análise da CB laparoscópica em idosos. Estudaram 55 pacientes, 36 mulheres e 19 homens, com idade média de 61 anos (60 a 70), IMC médio pré-operatório de 46,2 kg/m² (38 a 61). Foram 55 procedimentos: 33 DGYR (60%), 5 bandas gástricas (16%), 7 DBP (13%) e 3 GV (5,5%). Não houve mortalidade nos primeiros 30 dias pós-cirurgia. Houve morbidade em 4 pacientes (7,4%): 1 sangramento da anastomose, 1 empiema drenado, 1 infecção do trato urinário e 1 infecção de parede. Foi concluído que, em pacientes cuidadosamente escolhidos e preparados e em centros apropriados, a CB laparoscópica pode ser realizada de maneira segura com baixa morbidade e mortalidade em idosos.

Tabela 87.4 Classificação de risco conforme o Escore de Recife.

Pontos	Risco de mortalidade
0	< 1%
1 a 3	1 a 4%
3 a 5	5 a 9%

Trieu *et al.* fizeram uma revisão retrospectiva de 92 pacientes com mais de 60 anos, que foram submetidos à DGYRL (laparoscópico) na Clínica Cleveland (Flórida), de 2001 a 2004. A média de peso pré-operatória era 136,6 kg e do IMC pré-operatório, 48,4 kg/m². A média de peso pós-operatória foi de 100 kg e o IMC médio = 35,9 kg/m². A média da porcentagem de perda do excesso de peso foi de 53,8%. As complicações precoces foram: 2 casos de fistula da anastomose (2,2%), 1 de hemorragia intraluminal (1,1%), 1 de embolia pulmonar (1,1%), 1 de pneumonia (1,1%) e 1 de fibrilação atrial

(1,1%). As complicações tardias foram: 8 casos de estenose da gastrojejunostomia (8,6%), 3 de úlcera de boca anastomótica (3,2%), 1 de obstrução da pequena bolsa (1,1%), 1 de hérnia interna (1,1%) e 1 de hérnia de parede abdominal (1,1%). Concluíram que o DGYRL pode ser realizado com segurança e com efetiva perda de peso em idosos.

Drunkle-Blatter *et al.* analisaram todos os casos de CB de uma única instituição de 2001 a 2006: 1.065 pacientes. Destes, 76 tinham mais de 60 anos (7,1%) e 61 submeteram-se à DGYR; 989 pacientes tinham menos de 60 anos e 952 foram submetidos à DGYR. Os idosos tinham mais doenças associadas, sendo diabetes em 70% e hipertensão arterial em 83%. A taxa de mortalidade nos primeiros 30 dias após a operação foi de 1,6%, contra 0,53% entre os mais jovens. A porcentagem média da perda de excesso de peso foi menor no grupo dos idosos (54,9% contra 60,1%). Concluíram que, apesar de a perda de peso ser menor, a taxa de mortalidade é relativamente baixa levando-se em conta o número de doenças associadas e a melhora do diabetes e da hipertensão arterial.

Mittermair *et al.* analisaram a BGA aplicada em idosos de 1996 a 2006. Foram 134 pacientes, sendo 104 mulheres e 32 homens, divididos em: 107 pacientes no “grupo 50” (50 a 59 anos) e 27 no “grupo 60” (60 a 69 anos). A perda de excesso de peso foi menor no grupo com mais idade (32,8% contra 38,4%), mas as complicações a longo prazo foram mais frequentes nos mais novos (51% contra 37%). Concluíram que, embora a redução média do excesso de peso seja razoável, a grande frequência de complicações indica uma seleção muito criteriosa dos candidatos a esse método.

Wool *et al.* avaliaram 60 pacientes do gênero masculino submetidos à CB de 2002 a 2007 na Califórnia, divididos em dois grupos: um mais novo, de 50 a 59 anos, e outro de 60 a 69 anos. Concluíram que, apesar de apresentar mais doenças, o grupo mais idoso pôde se beneficiar do mesmo recurso terapêutico que os mais jovens com os mesmos resultados: perda de peso razoável e melhora significativa das doenças associadas.

Wittgrove *et al.* publicaram sua experiência com pacientes com mais de 60 anos submetidos a DGYRL: 120 pacientes, com várias doenças. Analisaram a evolução destas após 12 meses (Tabela 87.5).

Complicações: nenhum caso de morte, nenhum de embolia pulmonar, 13 de estenose

(10,8%), 1 de abscesso, 3 de hemorragia com transfusão (sem reoperação), 2 de infecção de parede (1,7%), nenhum de fistula, 2 de fibrilação atrial (novos casos), 1 reoperação de hérnia interna e 1 de hérnia incisional. Concluíram que a cirurgia feita por cirurgiões experientes, em centros especializados, apesar de serem pacientes de alto risco pelas doenças associadas, leva a resultados muito gratificantes.

Tabela 87.5 Doenças associadas antes e 12 meses depois de DGYRL.

Doenças associadas pré-op.	nº de pacientes (%)	Resolução comorbidade
Diabetes mellitus II	68 (57%)	51 de 68 (75%)
Hipertensão arterial	86 (72%)	76 de 86 (88%)
Apneia do sono	48 (48%)	45 de 48 (94%)
Hipercolesterolemia	106 (88%)	88 de 106 (83%)
Hipertrigliceridemia	60 (50%)	55 de 60 (92%)
Pacientes sem doenças	5 (4%) pré-op.	82 (68%) pós-op.

► Nossos resultados

Estudamos 62 pacientes com mais de 60 anos: 51 mulheres (82,3%) e 11 homens (17,7%). A idade variou de 60 a 74 anos ($m = 64$), altura, 1,42 a 1,84 m ($m = 1,6$), peso pré-operatório, 83 a 165 kg ($m = 117$ kg), IMC pré-operatório, 37,6 a 58,4 kg/m² ($m = 45,1$). Os idosos apresentavam grande prevalência de doenças associadas à obesidade: hipertensão arterial 71%, artropatias 68%, diabetes mellito 40,3%, dislipidemia 34%, dispepsia 34%, incontinência urinária 32%, depressão 29%, apneia do sono 21%, tiropatia 20%, asma 11%, colelitíase 11%, insuficiência cardíaca congestiva grave 2% e hérnia gigante 1%.

Quase todos apresentavam mais de uma (2 a 11) doença associada, a maioria entre

3 e 6 comorbidades.

Os pacientes foram submetidos à cirurgia de Capella. A porcentagem de redução do IMC variou de 14 a 48% ($m = 34\%$). Houve melhora ou cura das doenças associadas em 95% dos casos. Complicações imediatas graves: 2 casos com fistula da bolsa (3,2%), com reoperação e cura. Não houve mortalidade cirúrgica. Complicações tardias: vômitos por subocclusão gastrojejunal em 10 pacientes, tratados por remoção cirúrgica do anel. Observamos distúrbios nutricionais importantes caracterizados por anemia e hipoalbuminemia com certa frequência. Encontramos como fatores causais: dentes em mau estado, dismotilidade esofágica e incapacidade de mudar hábitos arraigados.

Concluímos que o DGYR em pacientes com 60 anos ou mais promove redução eficaz do peso, controle das doenças associadas, melhorando muito a qualidade de vida. No entanto, podem ocorrer dificuldades no trânsito gastrojejunal, com maior frequência do que em jovens. Para minimizá-las, devemos evitar o uso de anel de restrição.

O paciente deve ser preparado por equipe multiprofissional experiente, controlando as doenças preexistentes no intuito de diminuir o risco cirúrgico tanto quanto possível. O pós-operatório imediato deve ser feito na unidade de terapia intensiva e, sempre que necessário, acompanhamento mais próximo. Os cuidados geriátricos no pré e pós-operatórios são muito importantes.

Bibliografia recomendada

- Adams KF, Schatzkin A, Harris BT. Overweight, obesity and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med.* 2006; 355 (8): 763-777.
- Antal SC, Levin H. Biliopancreatic diversion in Prader-Willi syndrome associated with obesity. *Obes Surg.* 1996; 6 (1): 58-62.
- Baltazar A, Bou R, Bengochea M, Serra C, Cipagauta L. Use of a Roux limb to correct esophagogastric junction fistulas after sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2007; 17 (10): 1408-1410.
- Breaux CW. Obesity surgery in children. *Obes Surg.* 1995; 5 (3): 279-284.
- Buchwald H. Consensus Conference Statement. Bariatric surgery for morbid obesity health implications for patients, health professionals, and third party payers. *Surg*

- Obes Relat Dis. 2005; 1 (3): 371-381.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. N Eng J Med 2003; 348 (17): 1625-1638.
- Capella JF, Capella RF. Bariatric surgery in adolescence: is this the best age to operate? Obes Surg. 2003; 13 (6):826-832.
- Capella JF, Capella RF, Mandac H, Nath P. Vertical banded gastroplasty – gastric bypass: preliminary report. Obes Surg. 1991; 1 (4): 389-395.
- Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL. Bariatric surgery in adolescents is safe and effective. Surg Obes Relat Dis. 2006; 2 (3): 289.
- Dunkle-Blatter SE, St Jean MR, Whitehead C, Strodel W 3rd, Bennotti PN, Still C, Reed MJ, Wood CG, Petrick AT. Outcomes among elderly bariatric patients at high-volume center. Surg Obes Relat Dis. 2007; 3 (2): 163-169.
- Ferraz AAB, Campos JM, Martins JBC. Superobeso: um desafio no tratamento cirúrgico. In: Cecconello I, D'Albuquerque LAC, Bresciani C, Garrido Jr AI, Zilberstein B, Cunha JEM, Sallum RAA, Nahas SC, Saad WA, Pollara WI. Atualização em cirurgia do aparelho digestivo e coloproctologia. São Paulo: Tecart; 2009. pp. 37-45.
- Fielding GA, Duncombe JE. Laparoscopic adjustable banding in severe obesity in adolescents. Surg Obes Relat Dis. 2005; 1 (4):399-407.
- Fobi MAL, Lee H. Silastic ring vertical banded gastric bypass for the treatment of obesity: two years of follow-up in 84 patients. J Natl Med Assoc. 1994; 86: 125-127.
- Forsell P, Hellers G, Laveskog U, Westman L. Validation of pouch size measurement following the Swedish Adjustable Gastric Banding using endoscopy, MRI and barium swallow. Obes Surg. 1996; 6 (6): 463-467.
- Freidl EK, Sysko R, Devlin MJ, Zitsman JL, Kaplan SC, Walsh T. School and cognitive functioning problems in adolescent bariatric surgery candidates. Surg Obes Relat Dis 2013; 9(6): 991-996.
- Frühbeck G, Diez-Caballero A, Gil MJ, Montero I, Gómes-Ambrosi J, Salvador Cienfuegos JA. The decrease in plasma Ghrelin concentrations following bariatric surgery depends on the functional integrity of the fundus. Obes Surg. 2004; 14 (5): 606-612.
- Greenstein RJ, Rabner JG. Is adolescent gastric-restrictive antiobesity surgery warranted? Obes Surg. 1995; 5 (2): 138-144.
- Halpern A, Matos AFG, Suplicy HL, Mancini MC, Zanella MT. (Ed): *Obesidade*. São Paulo. Lemos; 1998. pp. 67-111.
- Halpern ZSC. Situações especiais: tratamento da obesidade em crianças. In: Halpern A

Matos AFG, Suplicy HL, Mancini MC, Zanella MT (Ed): *Obesidade*. São Paulo: Lemos; 1998. pp. 319-330.

Hammer LD, Kraemer HC, Wilson DM, Ritter PL, Dornbush SM. Standardized percentile curves of body-mass-index for children and adolescents. *AJDC*. 1991; 145: 259-263.

Hazzan D, Chin EH, Steinhagen E, Kini S, Gagner M, Pomp A, Herron D. Laparoscopic bariatric surgery can be safe for treatment of morbid obesity in patients older than 60 years. *Surg Obes Relat Dis*. 2006; 2(6): 613-616.

Himpens J, Dapri G, Cadiere GB. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. *Obes Surg*. 2006; 16 (11): 1450-1456.

Kolata G. Obese children: a growing problem. *Science*. 1986; 232:20-21.

Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zhacherl J, Wenzl I, Schindler K, Luger A, Ludvik B, Prager G. Sleeve gastrectomy and gastric banding effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg*. 2005; 15 (7): 1024-1029.

Livingston EH, Langert J. The impact of age and medicare status on bariatric surgical outcomes. *Arch Surg*. 2006; 141:1115-1120.

Loy JJ, Youn HA, Schwack B, Kurian MS, Fielding GA, Ren-Fielding CJ. Safety and efficacy of laparoscopic adjustable gastric banding in patients aged seventy and older. *Surg Obes Relat Dis*. 2014; 10(2): 284-290.

Mason EE. Vertical Banded Gastroplasty. *Arch Surg*. 1982; 117: 701-706.

Mason EE, Scott DH, Doherty C, Cullen JJ, Rodriguez EM, Maher JW, Soper R. Vertical banded gastroplasty in the severely obese under age twenty-one. *Obes Surg*. 1995; 5(1): 23-33.

McAlindon TE, Wilson PW, Aliabadi P. Level of physical activity and risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly the Framingham study. *Am J Med*. 1999; 106 (2): 151.

Messiah SE, Lopez-Mitnik G, Phil M, Winegar D, Sherif B, Arheart KL, Reichard KV, Michalsky MP, Lipshultz SE, Miller TL, Livingstone AS, Cruz-Muñoz NL. Changes in weight and comorbidities among adolescents undergoing bariatric surgery: 1-year results from the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis*. 2014; 9(4): 503-513.

Miller DK, Goodman GN. Gastric bypass procedures. In: Deitel M. *Surgery for the morbidly obese patient*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1989. pp. 113-133.

Milone L, Strong V, Gagner M. Laparoscopic sleeve gastrectomy is superior to endoscopic intragastric balloon as a first stage procedure for the superobese patient ($BMI > 50$). *Obes Surg*. 2005; 15 (5): 612-617.

- Mittermair RP, Aigner F, Obemüller S. Results and complications after Swedish adjustable gastric banding in older patients. *Obes Surg*. 2008; 18(12): 1558-1562.
- Monteiro CA. Epidemiologia da obesidade. In: Halpern A, Matos AFG, Suplicy HI Mancini MC, Zanella MT (Ed): *Obesidade*. São Paulo: Lemos; 1998. pp. 15-30.
- Monteiro CA, Mondini L, Souza ALM, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr*. 1995; 49:105-113.
- Moreira RMN, Horie NC. Obesidade. In: Jacob FW. *Terapêutica do Idoso*. Rio de Janeiro: Rubio; 2008. pp. 351-370.
- Morton JM, Albanese CT. National in-patient outcomes for adolescent bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2005; 2 (2): 158.
- Nelson LG, Lopez PP, Haines Krista, Stefan B, Martin T, Gonzalez R, Byers P, Muir MM. Outcomes of bariatric surgery in patients \geq 65 years. *Surg Obes Relat Dis*. 2006; 2 (3): 384-388.
- Papadia F, Marinari GM, Camerini G, Mureli F, Marini P, Stabili C, Carlini F, Scopinaro N. Long-term results of biliopancreatic diversion in subjects with Prader-Willi Syndrome. *Obes Surg*. 2001; 11 (4): 405-406.
- Popkin BM, Doak C. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutri Rev* 1998; 56: 95-103.
- Rosembaum M, Leibel RL. Obesity in childhood. *Pediatr Rev*. 1989; 11:43-55.
- Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Baschieri G, Simonelli A. Biliopancreatic diversion. *World J Surg*. 1998; 22: 936-946.
- Serra C, Baltazar A, Andreo *et al*. Treatment of gastric leaks with coated self-expanding stents after sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2007; 17 (7): 866-72.
- Silberhumer GR, Miller K, Krivanek *et al*. Laparoscopic adjustable gastric banding in adolescents: the Austrian experience. *Obes Surg*. 2006; 16 (8):1062-1067.
- Strauss SR, Bradley LJ, Brolin RE. Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. *J Pediatr*. 2001;138: 499-504.
- Trieu HT, Gonzalvo JP, Szomstein S, Rosenthal R. Safety and outcomes of laparoscopic gastric bypass surgery in patients 60 years of age and older. *Surg Obes Relat Dis*. 2007; 3 (3): 383-386.
- Varela E, Hinojosa M, Nguyen N. Bariatric surgery in adolescents: analysis of 309 cases. *Surg Obes Relat Dis*. 2007; 3 (3): 278.
- Vega GL. Results of expert meetings: obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2001; 142: 1108-1116.
- WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO consultation on obesity. World Health Organization. Geneva, 1998.

Wittgrove AC, Buchwald H, Sugerman H. Bariatric surgery for the severely obese patients: further insight from the American Society for Bariatric Surgery. *Pediatrics*. 2004; 114: 252-254.

Wittgrove A, Martinez T. Laparoscopic gastric bypass in patients 60 years and older: early postoperative and resolution of comorbidities. *Obes Surg*. 2009; 19 (11): 1472-1476.

Wool D, Bellatorre N, Wren S, Eisenberg D. Male patients above age 60 have as good outcomes as male patients 50-59 years old at 1 year follow-up after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2009; 19(1):18-21.

Yanovski JA. Intensive therapies for pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2001 48:1041-1053.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu *Set al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. *Lancet*. 2004; 364 (9438): 937-952.

Zlochevsky ERM. Obesidade. In: Monte O, Longui CA, Calliari LEP (Ed) *Endocrinologia para o pediatra*. São Paulo: Atheneu; 1998. pp. 286-290.

Estado Atual da Cirurgia Metabólica

Hilton Telles Libanori e Domingos Augusto Malerbi

Introdução

As intersecções entre o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e a obesidade são tão amplas que alguns autores chegam a propor que estas duas entidades sejam formas diferentes de manifestação da mesma doença.

Assim é que, do ponto de vista epidemiológico, sabe-se que a obesidade aumenta o risco de desenvolver DM2 de forma exponencial, pois a incidência anual deste entre obesos praticamente dobra a cada aumento de 2 kg/m² de índice de massa corporal (IMC) entre as faixas 25 a 27 e 29,31 kg/m², sendo a incidência anual entre indivíduos com IMC acima de 35 kg/m² 12 vezes maior que nos com 25 a 27 kg/m². Por outro lado, a prevalência de obesidade, com IMC acima de 30 kg/m², é de 2 a 4 vezes maior entre indivíduos portadores de diabetes tipo 2 que na população geral.

Do ponto de vista fisiopatológico, as relações entre as duas doenças são ainda mais estreitas. A resistência insulínica induzida pela obesidade está na base patogênica do diabetes tipo 2 muito antes de seu aparecimento, e muitos acreditam que ela até preceda as primeiras manifestações de disfunção secretória das células beta pancreáticas características do início da doença. Também existem evidências abundantes sobre a função da obesidade, particularmente a do tipo visceral, na geração do ambiente microinflamatório crônico que, se de um lado participa do próprio desenvolvimento da disfunção secretória do pâncreas endócrino, por meio do processo de lipotoxicidade, do outro, forma a base patogênica da disfunção endotelial, ponto de partida das complicações clínicas mais importantes tanto da obesidade quanto do diabetes tipo 2 – outro ponto importante em comum entre as duas doenças – quais sejam, as doenças

cardiovasculares.

As congruências entre a obesidade e o diabetes tipo 2 não se restringem, porém, à epidemiologia e à fisiopatologia, mas também envolvem a área do tratamento. A terapêutica não farmacológica das duas doenças é essencialmente superponível. A farmacológica geralmente é comum, à exceção das substâncias hipoglicemiantes.

Contudo, a eficácia desapontadora a longo prazo do tratamento da obesidade em pacientes com DM2 abriu espaço para modalidades cada vez mais complexas de farmacoterapia do diabetes. Por outro lado, também abriu espaço para a indicação cada vez mais frequente de tratamento cirúrgico bariátrico. A história recente do tratamento cirúrgico da obesidade tem mostrado que esta é outra área em que as intersecções com o diabetes tipo 2 são amplas.

As primeiras observações quanto a este ponto explicavam que havia melhora acentuada ou mesmo reversão da hiperglicemia nos obesos diabéticos submetidos a cirurgias bariátricas, muito antes da ocorrência de perda ponderal significativa que justificasse o efeito metabólico. Seguiram-se as observações de efeitos metabólicos diferenciais em pacientes diabéticos submetidos a procedimentos que envolviam derivações jejunoileais mais longas, exclusão duodenal etc., em contraponto ao menor efeito metabólico a curto prazo em pacientes portadores das duas patologias submetidos somente a procedimentos restritivos, como banda gástrica isolada ou mesmo balão intragástrico. A evolução destas observações no sentido da conceituação de uma modalidade “metabólica” de cirurgia bariátrica aconteceu na medida em que foi ocorrendo a proposição de estratégias cirúrgicas mais específicas para o tratamento da obesidade no DM2, como as abordadas neste capítulo.

Os resultados com as técnicas assim chamadas “metabólicas” são bastante animadores. Se, por exemplo, a banda gástrica produz melhora ou resolução da hiperglicemia em menos da metade dos casos, e mesmo assim a médio prazo, os dados relativos à derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR) e à derivação biliopancreática (DBP) são de 80% a praticamente 100%, e em prazos mais curtos.

Em pacientes diabéticos do tipo 2 com IMC entre 35 e 40 kg/m², o tratamento cirúrgico já vem sendo aplicado. Isso decorre da dificuldade para obtenção do controle metabólico e para o controle dos fatores de risco cardiovascular, assim como na presença de complicações crônicas emergentes devidas ao controle glicêmico

inadequado. Outras variáveis clínicas normalmente levadas em conta na indicação, embora não excludentes, são a idade do paciente (favorecendo indivíduos abaixo dos 60 anos), o tempo de diabetes (favorecendo diagnósticos com menos de 10 anos), e a inclinação do paciente em relação à aceitação do tratamento cirúrgico.

Obviamente, pacientes diabéticos submetidos a cirurgias bariátricas ou metabólicas beneficiam-se não só dos efeitos a curto prazo sobre o metabolismo, mas também da perda ponderal subsequente que tem profunda influência sobre os fatores de risco cardiovascular: perfil lipídico, hipertensão arterial, apneia do sono, hipertrofia ventricular esquerda, espessamento médio-intimal das grandes artérias etc. É muito comum a redução ou mesmo a suspensão de medicamentos e insumos direcionados a estas morbidades alguns meses após a cirurgia, paralelamente ao que ocorre com a medicação antidiabética.

A avaliação pré-operatória cuidadosa da presença e do grau de intensidade da doença coronariana é essencial, não sendo incomum a necessidade de seu tratamento prévio, com angioplastia coronariana ou revascularização miocárdica.

À medida que estes procedimentos se consolidarem para pacientes com faixas progressivamente menores de IMC, ou que venham até a ser realizados sem levar em conta os dados antropométricos, decidindo a indicação puramente em base clínica, possivelmente evoluiremos para modalidades e técnicas de cirurgia metabólica independentes da cirurgia bariátrica. É óbvio que isto não poderá ocorrer sem que haja, evidentemente, o amadurecimento científico necessário do tema. Porém, está cada vez mais claro que o critério atualmente “oficial” de indicação, com base somente no IMC, está muito aquém de toda a massa de conhecimento já acumulada. Não menos importantes, os aspectos éticos relativos ao tema também deverão ganhar relevância crescente.

A seleção dos pacientes com DM2 que deverão receber indicação cirúrgica é, e sempre será, fator primário na decisão terapêutica, devendo-se levar em conta, além dos fatores já mencionados anteriormente, principalmente a confirmação da presença de reserva secretória de insulina, por meio da avaliação dos níveis basal e estimulado do peptídio C, e a ausência de autoimunidade contra as ilhotas pancreáticas. Da mesma maneira, deverão ser respeitadas as condições de contraindicação ao tratamento cirúrgico, quais sejam: presença de outras doenças endócrinas por trás da obesidade e

do diabetes; alcoolismo e adição a fármacos; psicopatias graves; insuficiências orgânicas nos setores renal, hepático, cardiopulmonar ou neurológico; neoplasias malignas; incapacidade comportamental de aderir às necessidades do plano pós-operatório ou baixo suporte social/familiar; e contraindicações cirúrgicas de ordem geral.

Mecanismos de controle glicêmico das cirurgias metabólicas

O mecanismo endócrino básico subjacente aos efeitos metabólicos a curto prazo das cirurgias bariátricas em pacientes com diabetes tipo 2 parece estar centrado na liberação mais precoce de *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) durante o ciclo digestivo, por meio da exposição antecipada do bolo alimentar às porções mais distais do intestino delgado – *hindgut hypothesis* ou hipótese do intestino distal. Há bastante tempo sabe-se também que, nesse sentido, há participação de outros êntero-hormônios, como o peptídio YY etc. Estas incretinas têm propriedades secretagogas de insulina pelas células beta pancreáticas, além de inibirem a secreção de glucagon pelas células alfa, retardarem o esvaziamento gástrico e estimularem centros saciogênicos cerebrais. Ocorre, inclusive, a restauração da fase rápida de secreção de insulina pela célula beta pancreática, mecanismo que vai sendo perdido já desde a fase pré-clínica no diabetes tipo 2. Outra incretina envolvida nos efeitos das cirurgias bariátricas e metabólicas é a ghrelina, orexígeno endógeno produzido no fundo gástrico, cuja secreção é reduzida nas cirurgias que envolvem ressecção ou derivação gástrica, compondo o ambiente êntero-hormonal favorável à redução do apetite e à manutenção a longo prazo da perda de peso. O mecanismo pelo qual a exclusão duodenal atua – *foregut hypothesis* ou hipótese do intestino proximal – é ainda, porém, um assunto em aberto. Recentemente foi postulado que o defeito na supressão do glucagon após a administração oral de glicose, observado em diabéticos, pode ser explicado por um fator intestinal de sinalização glucagonotrópica. A derivação duodenal poderia suprimir esse efeito. As técnicas que envolvem omentectomia são fundamentadas em mecanismos de redução da insulinorresistência e da lipotoxicidade ao pâncreas endócrino promovidas pelo excesso de gordura omental, por meio da redução dos níveis de citocinas inflamatórias produzidas naquele tecido (fator de necrose tumoral alfa [TNF-a], interleucina-6 [IL-6]).

etc.), assim como pelo aumento dos níveis de adiponectina.

Sabe-se que a DBP, seja como proposta por Scopinaro ou *duodenal switch*, é a operação bariátrica com melhor resultado quanto ao controle glicêmico, passando dos 97% em obesos mórbidos. Essa diferença pode ser explicada de três maneiras: a perda ponderal também é maior, o estímulo de hormônios distais como o GLP-1 é maior, já que a derivação é mais distal, e a má absorção, principalmente de lipídios, concorre para a diminuição da lipotoxicidade e melhora da função insular. No entanto, devemos ponderar os efeitos indesejáveis dessa má absorção em pacientes obesos grau I ou com mero sobrepeso.

Outro possível mecanismo de ação de algumas operações bariátricas no controle glicêmico vem sendo estudado: a neoglicogênese intestinal. Por meio desse mecanismo, não só há um efeito quantitativo na produção endógena de glicose, mas também um efeito qualitativo no controle central da homeostase. Sensores da glicose hepatoportal são capazes de produzir a sinalização de saciedade, além de melhorar a sensibilidade à insulina em todo o corpo. Esse mecanismo pode estar relacionado com a rápida melhora da sensibilidade à insulina após a derivação gastroduodenal em Y-de-Roux. O transporte intestinal da glicose também é prejudicado nessa operação, diminuindo significativamente sua absorção, conforme recente estudo experimental.

A alteração do ciclo entero-hepático da bile após as cirurgias bariátricas tem grande efeito metabólico. A elevação dos sais biliares resultante modula a resposta hormonal pós-prandial. Está ainda intimamente ligada à modificação da flora intestinal. A sinalização ocorre com a ligação dos ácidos biliares aos receptores intestinais e hepáticos FXR 15/19-FGF. Experimentalmente, em ratos submetidos à gastrectomia vertical, foi demonstrado que não houve perda ponderal e tampouco melhora metabólica, quando os animais eram suprimidos desse receptor.

A obesidade altera a flora intestinal e leva, secundariamente, a estado inflamatório crônico. A flora intestinal é sensível à dieta, mas também se modifica após as operações bariátricas e metabólicas. Esse novo equilíbrio modula a melhora da síndrome metabólica.

Táticas para atingir os efeitos metabólicos cirurgicamente

- ▶ **Supressão da ghrelina.** Por meio da ressecção do fundo gástrico retira-se seu principal local de produção. A gastrectomia vertical é a melhor opção para esse fim, contribuindo não somente para a melhor perda ponderal, mas também para o controle glicêmico. A derivação gástrica em Y-de-Roux evita elevação rebote da ghrelina após a perda ponderal, mas não a diminui em relação ao nível pré-operatório.
- ▶ **Exclusão duodenajejunal.** Apesar do mecanismo incerto, está provado seu efeito. Operações em que o duodeno é retirado do trânsito intestinal têm melhor resultado quanto ao controle glicêmico que é conseguido quando a derivação duodenajejunal é realizada isoladamente ou potencializa outras operações como a interposição ileal ou a gastrectomia vertical.
- ▶ **Estímulo do GLP-1 e outros hormônios intestinais distais como peptídio YY 3-36 e oxintomodulina.** Pode ser conseguido de várias maneiras, desde que alimento mal digerido alcance porções distais do intestino delgado. Portanto, derivações do duodeno e porções do jejuno ou até do íleo, ressecções intestinais, *shunts* e interposição de íleo terminal no jejuno proximal trarão esse efeito, em intensidade proporcional à região estimulada. Quanto mais distal, maior o estímulo. Ácidos biliares e flora intestinal modulam esse efeito.
- ▶ **Perda ponderal controlada.** Mesmo em pacientes com sobrepeso ou obesidade leve, a perda ponderal tem importante papel no controle glicêmico e é alcançada com a maioria das operações.
- ▶ **Diminuição da gordura visceral.** A epiplectomia é a maneira mais fácil de diminuir abruptamente a gordura visceral e trazer benefícios metabólicos. No entanto, quando se promove perda de peso, a gordura visceral é rapidamente mobilizada. A utilidade prática dessa estratégia é, portanto, questionável. Recentes estudos têm, em sua maioria, desaconselhado a associação da epiplectomia a procedimentos bariátricos.

Técnicas em estudo

Existem várias operações propostas para o controle do diabetes. A maior parte derivada de operações bariátricas previamente estabelecidas.

Afinal, podemos realizar operações bariátricas em pacientes não bariátricos? A tentativa de adaptar operações bariátricas resulta do receio de que no bojo do benefício metabólico ocorra perda de peso excessiva. Sabemos, no entanto, que são raras as situações em que a perda ponderal é excessiva nas cirurgias bariátricas. Normalmente estão relacionadas com estenoses de anastomoses ou de anéis de contenção ou má absorção excessiva. Por outro lado, a maioria dos pacientes estabiliza a perda ponderal na faixa de sobrepeso. Portanto, cirurgias bariátricas clássicas possibilitam a ingestão e absorção suficientes de calorias para estabilização de peso acima do ideal. Isso também ocorre em pacientes menos ou não obesos em que a perda ponderal é, simplesmente, menor. Podemos então aceitar que operações bariátricas clássicas ou com mínimos ajustes sejam utilizadas como cirurgias metabólicas.

Nicola Scopinaro há décadas apregoa a propriedade de a DBP controlar o diabetes *mellitus* tipo 2 em pacientes não obesos, relatando anedoticamente o uso de sua operação para esse fim. No entanto, por tratar-se de operação com forte componente disabsortivo, seu uso para tratamento do diabetes tipo 2 nunca foi bem aceito em outros centros.

A manga duodenal tem sido estudada e utilizada para controle de diabetes e perda ponderal. Trata-se de dispositivo de colocação por via endoscópica que isola o contato do bolo alimentar com a parede do duodeno e jejuno proximal. O alimento passa através de um tubo plástico fixado no piloro até o jejuno. Dessa maneira, somente nessa posição recebe as secreções biliopancreáticas. Estudos recentes têm apontado resultados semelhantes ao de operações como a derivação jejunoileal para o controle do diabetes. A técnica foi inicialmente empregada por Rubino em ratos diabéticos Goto-Kakizaki, donde ele concluiu que o mecanismo fundamental de funcionamento das operações seria a derivação do duodeno e, com isso, este deixaria de produzir um hipotético fator anti-incretinas, facilitando a ação destas. O autor baseia-se na não elevação do GLP-1 tanto nos ratos operados quanto nos submetidos à manga duodenal. A experiência da manga em humanos tem sido promissora, e seu uso clínico já é permitido em alguns países. Em nosso meio também é experimental e ainda se pesquisa o melhor meio de fixação da mesma no piloro. Como a técnica é temporária, pode ser um importante método tanto para preparo pré-operatório de pacientes mais graves como para diferenciar pacientes com bom potencial de resposta a operações metabólicas.

Em 2008, durante o 1º Congresso Mundial de Terapias Intervencionistas para Diabetes Tipo 2, em Nova Iorque, foi realizado um amplo debate com as principais lideranças acadêmicas e de sociedades médicas relacionadas. Chegou-se à conclusão de que faltavam estudos prospectivos comparativos entre cirurgias e o melhor tratamento clínico. Faltavam ainda conhecimentos fisiológicos do mecanismo de ação das operações. Também não havia critério definido na determinação de melhora ou remissão da DMT2. Foi aconselhado que antes de serem desenvolvidas novas operações, aquelas consagradas no escopo da cirurgia bariátrica deveriam ser mais bem estudadas. O documento produzido ao final do encontro ainda considerou como legítima a possibilidade, em casos selecionados, do tratamento cirúrgico de diabéticos tipo 2 com IMC acima de 30 kg/m² com DGYR. Hoje, 7 anos após esse encontro histórico, temos vários estudos já com alguns anos de acompanhamento. Esses estudos solidificaram a cirurgia metabólica como o melhor tratamento para pacientes obesos e diabéticos tipo 2.

Operações consagradas

Neste tópico consideraremos a derivação gástrica em Y-de-Roux (DGRY), a gastrectomia vertical (GV) e a DBP, seja como descrita por Scopinaro ou *duodenal switch* (DBP-DS), ilustradas a seguir (Figura 88.1). Vários estudos comparativos foram publicados nos últimos anos. Compararam técnicas de cirurgias entre si e alguns adicionaram grupo-controle com tratamento clínico ideal.

Não há dúvidas de que a operação mais eficaz no controle do DM2 é a DBP. Foi o que demonstraram Mingrone *et al.* em estudo prospectivo randomizado comparando a operação de Scopinaro (DBP) com a DGYR e tratamento clínico convencional em pacientes obesos com IMC maior que 35 e diabéticos. Ambas as operações foram superiores ao tratamento clínico, mas com grande vantagem para a DBP. No entanto, seus efeitos colaterais relacionados com a disabsorção a tornaram pouco utilizada como cirurgia metabólica. Lembramos que a variante *duodenal switch* (DS) diminui sobremaneira os efeitos colaterais.

Estudo realizado em Taiwan por Lee *et al.* comparou pacientes diabéticos com IMC de 25 a 35 randomizados entre GV e *mini gastric bypass*, sendo esta uma variante técnica da DGYR onde se faz uma gastroenteroanastomose em alça, sem derivação en-

Y-de-Roux. Houve remissão do DM2 em 93% dos pacientes submetidos à derivação gástrica contra 47% do grupo submetido à GV. Já na Espanha, Jiménez *et al.* não obtiveram diferença significativa entre a GV e DGYR quanto à melhora do DM2 em pacientes obesos com IMC acima de 35. É provável que os pacientes orientais e com menor sobre peso do estudo taiwanês tivessem maior disfunção de célula beta, comparados aos europeus.

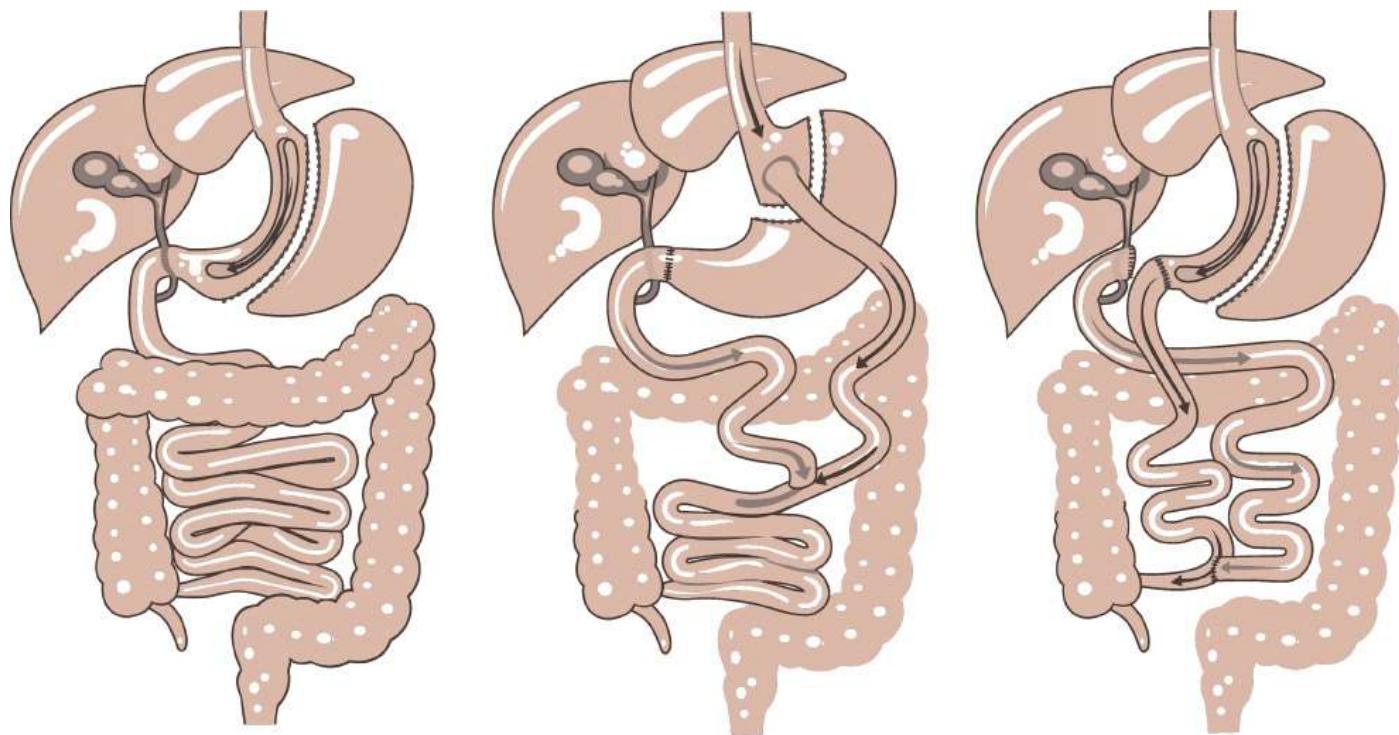


Figura 88.1 Da esquerda para a direita: gastrectomia vertical (GV), derivação gástrica em Y-de-Roux (DGYR) e DBP com duodenal switch (DBP-DS). Cortesia da SBCBM (www.scbm.org.br).

Certamente, o estudo com maior repercussão foi o chamado STAMPEDE *Surgical Therapy And Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently Trial*, realizado por Schauer *et al.* em The Cleveland Clinic Bariatric and Metabolic Institute. Trata-se de estudo prospectivo com 150 pacientes diabéticos com hemoglobina glicada acima de 7%, IMC entre 27 e 43 kg/m² e idade entre 20 e 60 anos, randomizados em 3 grupos. Um grupo foi submetido a tratamento clínico intensivo e os outros dois, além do tratamento clínico, foram submetidos ou a DGYR ou GV. Nos 3 anos seguintes foram publicados os resultados. Ao final do primeiro ano, pode-se observar diferença significativa a favor do grupo cirúrgico em relação ao tratamento clínico isolado.

Apesar de não haver diferença significativa na hemoglobina glicada entre os grupos cirúrgicos, observamos que o grupo submetido à GV necessitou, em média, de 0,9 medicamento diferente para controle glicêmico contra apenas 0,3 no grupo de DGYR. Já o grupo clínico estava ingerindo, em média, três medicamentos diferentes e mantinha sua hemoglobina glicada significativamente mais alta. No final do segundo ano, a vantagem dos grupos cirúrgicos se manteve. No entanto, mais pacientes no grupo DGYR atingiram a meta de hemoglobina glicada menor ou igual a 6%, comparado ao grupo GV. Aparentemente houve maior perda de gordura visceral nos pacientes com DGYR, que se correlacionou à função da célula beta. Após 3 anos, somente 5% dos pacientes do grupo clínico alcançaram o objetivo de hemoglobina glicada menor ou igual a 6%, contra 24% no grupo SG e 38% no grupo DGYR. Já se pode observar diferença estatisticamente significativa não só favorável às operações em relação ao tratamento clínico, mas também entre os tipos de operação, com vantagem para a DGYR.

Cohen *et al.* foram pioneiros em relatar resultados de 5 anos de acompanhamento de um grupo de 66 pacientes com DM2, com IMC entre 30 e 35 kg/m², submetidos à DGYR. A média da hemoglobina glicada caiu de 9,7% para 5,9%. A taxa de remissão foi de 88% (hemoglobina glicada menor que 6,5%) e taxa de melhora de 11%. Surpreendentemente, não houve correlação entre a melhora do diabetes e a perda ponderal.

Há também que se considerar que a DGYR é operação largamente realizada por videolaparoscopia, com resultados e complicações conhecidos e baixa morbidade e mortalidade. Portanto, atualmente a DGYR é, na literatura, a operação metabólica de escolha. No entanto, deixou de ser a operação bariátrica mais frequentemente realizada, tendo sido suplantada pela GV na atualidade.

Propostas de operações puramente metabólicas

Com a compreensão de mecanismos relacionados com a melhora do DM2 após operações bariátricas, pareceu lógico tentar desvincular os fatores relacionados com a melhora metabólica daqueles relacionados com a perda ponderal.

► Derivação duodenal

Há muito se observou que algumas operações bariátricas apresentavam maior remissão do DM2, entre as principais a DGYR e a DBP. Rubino postulou que o mecanismo comum entre as operações com melhor desempenho metabólico seria a derivação do duodeno e jejuno proximal. Partindo desse princípio, a derivação gástrica na DBP e a gastrectomia na DBP teriam sentido somente para a perda ponderal e poderiam ser suprimidas. A técnica resultante foi a derivação duodenajejunal (DDJ). Nessa operação, semelhante ao DS, o bulbo duodenal é seccionado e o restante do duodeno e o jejuno proximal são derivados em Y-de-Roux (Figura 88.2). A operação foi bem-sucedida experimentalmente em modelos de ratos diabéticos tipo 2 (Goto-Kakizaki). No entanto, nas primeiras séries em humanos os resultados foram variáveis. Em parte porque nesses estudos foram operados pacientes em faixa de sobre peso ou obesidade grau I de difícil controle clínico, ou seja, pacientes com pior função de célula beta. Houve melhora geral no controle clínico dos pacientes.

A adição de gastrectomia vertical e alongamento das alças alimentar e biliopancreática resolveu a complicação mais frequente da operação, a gastroparesia. Com essa configuração, a operação ficou muito semelhante ao DS, porém menos disabsortiva. Essa técnica apresentou resultados expressivos no controle do diabetes tipo 2, semelhante às técnicas consagradas como a DGYR. Segundo Cohen *et al.*, em nosso meio, o controle foi alcançado em 71% dos pacientes após 1 ano. A hipertensão arterial foi controlada em 67% dos pacientes e a normalização dos triglicerídos e colesterol ocorreu em 77 e 81% dos casos, respectivamente.

► Interposição ileal com gastrectomia vertical

A interposição ileal foi proposta inicialmente por Edward Mason em 1999, tendo sido realizada experimentalmente em roedores desde o início dos anos 1980, mostrando ótimo potencial no tratamento da obesidade e da síndrome metabólica. A interposição ileal associada à gastrectomia vertical (IIGV) passou a ser realizada em humanos em nosso meio por de Paula *et al.* Baseia-se no estímulo à produção de incretinas no íleo, principalmente o GLP-1, amplificado pela exposição precoce ao quimo. A GV associada teria a função de evitar a estase gástrica.

Segmento de íleo de 150 a 170 cm é levado o jejuno proximal a cerca de 20 cm do ângulo de Treitz. Alternativamente, seu resultado metabólico pode ser melhorado com

associação de derivação duodenal em Y-de-Roux (Figura 88.3). Nesse caso, procede-se a secção do bulbo duodenal, anastomose do íleo interposto ao duodeno proximal, sepultamento do coto duodenal e anastomose da boca distal do íleo interposto ao jejuno em Y-de-Roux. A operação teve como principal indicação o DM2 e a síndrome metabólica. Mesmo em grupo de pacientes com IMC pré-operatório de 29,8 kg/m², a hemoglobina glicada caiu de 8,7% para 6,1% em média, após um acompanhamento médio de 5 anos. O IMC caiu para 25 kg/m².

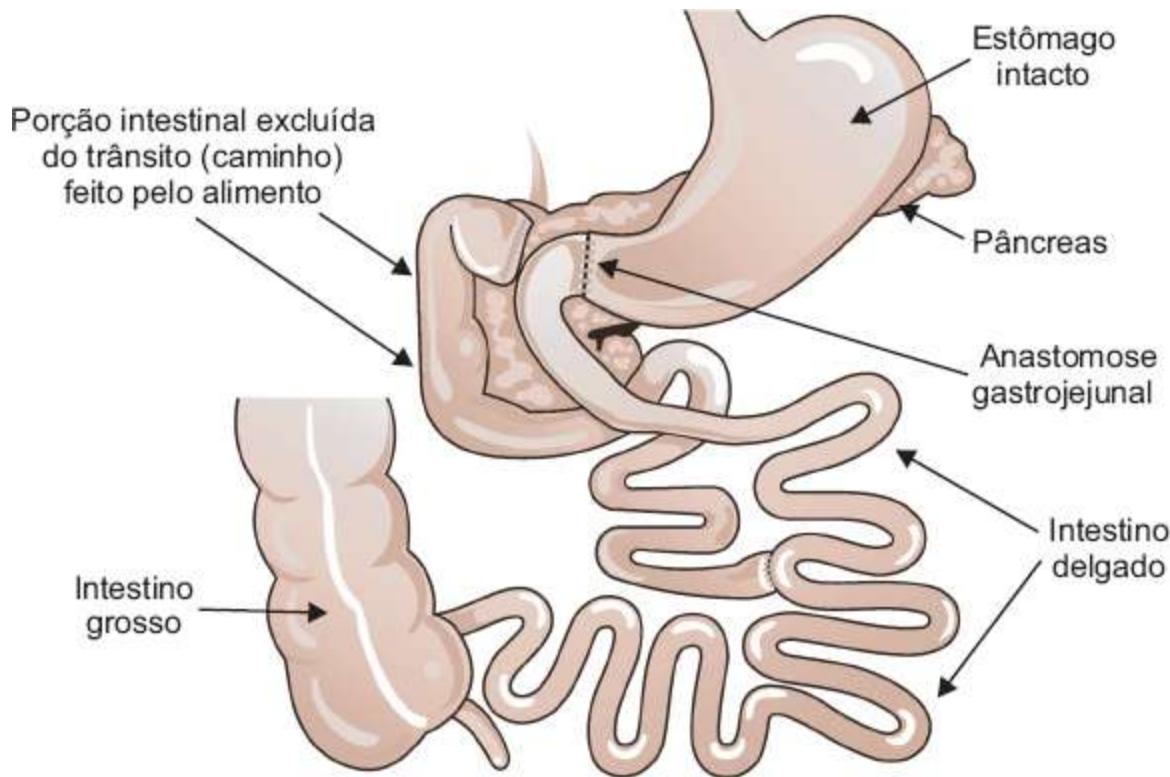


Figura 88.2 Derivação duodenal.

A IIGV pode ser uma alternativa no tratamento da obesidade e DM2 com IMC abaixo de 35.

► Bipartição do trânsito gastrintestinal

O princípio do estímulo precoce do íleo se repete nesta operação. No entanto, em vez de se excluir porções do trato digestivo alto, realiza-se anastomose gastroileal em Y-de-Roux sem, no entanto, ocluir ou seccionar o estômago ou o duodeno. Com isso cria-se um caminho duplo para o bolo alimentar: a via duodenal e a gastroileal. A

primeira garantiria a suficiente absorção de nutrientes pelo duodeno e jejuno, enquanto a segunda teria fundamentalmente papel incretínico. A GV associada, além do controle da ghrelina, diminui a produção ácida gástrica e, portanto, o potencial ulcerogênico da operação. Idealizada em nosso meio por Santoro *et al.*, essa operação tem demonstrado resultados expressivos no controle do DM2 e síndrome metabólica, sendo potencial opção cirúrgica (Figura 88.4).

► Outras técnicas

Algumas operações surgiram com grande expectativa quanto ao seu potencial, mas foram abandonadas ou deixadas em segundo plano. A própria derivação duodenojenunal seria um exemplo. Todavia, devemos citar a enterectomia e a omentectomia. Apesar de pautadas em critérios fisiológicos, não alcançaram os benefícios esperados frente às outras técnicas.

Outras operações estão sendo desenvolvidas e poderão ser adicionadas ao arsenal cirúrgico metabólico. Dentre elas podemos citar operações que trocam o Y-de-Roux por derivações com anastomoses no trânsito, terminolaterais. Podemos citar o *mini gastric by-pass* (MGB) e o *duodenal switch* com anastomose única (DSAU). O MGB é bastante criticado pelo potencial de malignização conhecido das gastrectomias à Billroth II, assim como a possibilidade de esofagite de refluxo alcalino, de difícil controle. Já o DSAU, inicialmente descrito em nosso meio por Marchesini, venga ganhando espaço rapidamente na Europa.

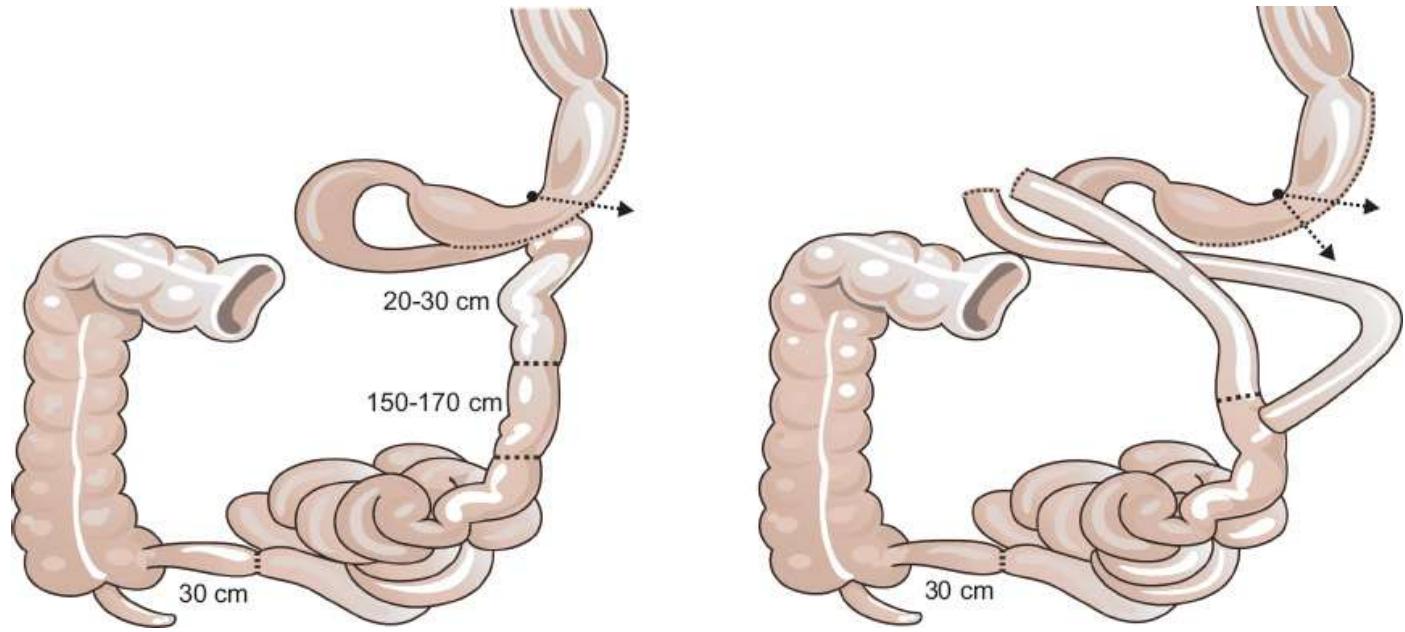


Figura 88.3 Interposição ileal sem (esquerda) e com desvio duodenal (direita). De Paula *et al.*

Discussão

Alguns achados, independentemente da técnica empregada, merecem ser discutidos. O resultado do procedimento costuma ser melhor em pacientes diabéticos obesos mórbidos que em diabéticos com sobrepeso ou obesidade leve. Pode-se imaginar que o componente insular seja mais importante nos menos obesos, enquanto a resistência periférica à insulina prevaleça nos restantes. A dosagem de peptídio C pode ser útil como marcador da função de célula beta, podendo identificar pacientes com melhor potencial de resposta ao procedimento. Portanto, tudo indica que nos menos ou não obesos o componente de disfunção de célula beta prevaleça sobre a resistência à insulina. A necessidade e o tempo de uso de insulina no tratamento clínico prévio à operação têm valor preditivo negativo quanto à resposta cirúrgica, pelo mesmo motivo, assim como o tempo de diagnóstico de DM2. Por outro lado são raros os pacientes que não apresentam resposta às operações, mesmo que parcial. Dessa maneira, as operações metabólicas poderiam ser consideradas como adjuvantes ao tratamento clínico em alguns grupos. Scopinaro notou relação entre o peso em que o paciente teve seu diabetes diagnosticado e a resposta cirúrgica, sendo que quanto mais pesado fosse de início, melhor o controle cirúrgico. Essa é uma observação importante já que alguns

pacientes passam a perder peso com o mau controle glicêmico e a ele sobrevém a glicotoxicidade. Apesar de mais magros, no entanto, podem ter boa resposta após algum tempo da operação com a recuperação da função insular.

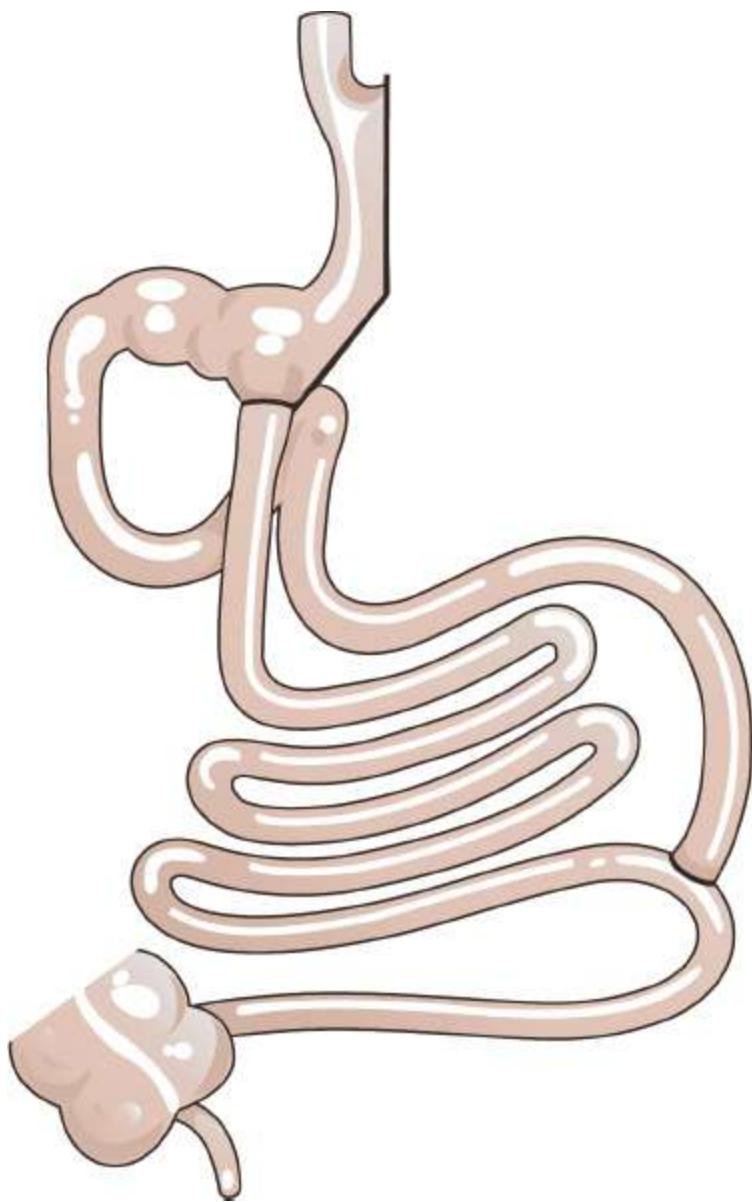


Figura 88.4 Bipartição do trânsito gastrintestinal.

Quanto à técnica propriamente dita, não há consenso sobre qual delas prevalecerá. Operações puramente restritivas como a bandagem gástrica ajustável não podem ser consideradas cirurgias metabólicas, uma vez que não modulam adequadamente os hormônios gastrintestinais. Os pontos-chave são provavelmente a derivação do duodeno, o estímulo de hormônios intestinais distais, a diminuição da produção da

ghrelina, o aumento de ácidos biliares e a modulação da flora intestinal. Cabe aos cirurgiões metabólicos chegarem a esse efeito de maneira eficiente e efetiva. É fato que procuramos uma operação que alcance o melhor efeito possível com o menor risco cirúrgico, menores efeitos colaterais, menores sequelas nutricionais e menor custo. Nesse aspecto, operações bariátricas tradicionais como a DGYR são as mais realizadas. São bem conhecidas dos cirurgiões bariátricos não só quanto a seus detalhes técnicos, mas também quanto ao seguimento e resultados. Carecemos ainda de estudos prospectivos randomizados comparando as novas propostas cirúrgicas com as consagradas.

Também merece consideração a duração da remissão do DM2 após cirurgias metabólicas. A falência da célula beta é um fenômeno progressivo, acelerado por anos de hipersecreção de insulina em resposta à resistência periférica aumentada pela obesidade. O emagrecimento, o efeito incretínico e outros menos explorados, resultantes da cirurgia metabólica, levam a melhora da ação da insulina com queda da resistência periférica. Os pacientes tornam-se euglicêmicos com dosagens séricas de insulina menores em relação ao pré-operatório. No entanto, a recuperação da célula beta é parcial e, inexoravelmente, a hiperglicemia poderá ressurgir em um período de tempo variável de anos a décadas. São fatores de pior prognóstico para a recidiva: uso de insulina, baixo controle pré-operatório, DM2 de longa duração e pior perda ponderal pós-operatória.

Considerações finais

Ainda temos perguntas a serem respondidas sob o enfoque científico. Os mecanismos de ação das operações são muitos, mas ainda não totalmente elucidados. Não podemos precisar a duração dos efeitos para cada paciente. Porém, atualmente já temos estudos comparativos demonstrando claramente a superioridade da cirurgia sobre as intervenções puramente clínicas. Pacientes obesos diabéticos com IMC maior que 35 kg/m² têm expectativa de vida aumentada quando submetidos à cirurgia bariátrica. Vale a pena investir na possibilidade de obtermos resultados tão significativos em pacientes de menor faixa ponderal.

As operações metabólicas já fazem parte ativa do arsenal terapêutico do DM2. Não devem ser vistas como alternativa, mas como adjuvantes ao tratamento clínico. Assim,

podemos oferecer melhor controle glicêmico com melhor qualidade e quantidade de vida a essa crescente população de pacientes.

Bibliografia recomendada

- Abbatini F, Rizzello M, Casella G, Alessandri G, Capoccia D, Leonetti *Fet al.* Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Surg Endosc.* 2010; 24(5):1005-10.
- Aron-Wisnewsky J, Clement K. The effects of gastrintestinal surgery on gut microbiota potential contribution to improved insulin sensitivity. *Current Atherosclerosis Reports.* 2014;16(11):454.
- Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse *St al.* A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg.* 2013;23(1):93-102.
- Backman L, Freyschuss U, Hallberg D, Melcher A. Cardiovascular function in extrem obesity. *Acta Med Scand.* 1973;193(5):437-46.
- Borrelli R, Contaldo F, Reed LA, Isernia C, Di Biase G, Mancini M. Cardiovascular risk factors and age of onset of obesity in severely obese patients. *Int J Vitam Nutr Res.* 1988;58(2):236-40.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach *Ket al.* Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292(14):1724-37.
- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories W*&t al.* Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248-56 e5.
- Cohen RV, Neto MG, Correa JL, Sakai P, Martins B, Schiavon C*&t al.* A pilot study of the duodenal-jejunal bypass liner in low body mass index type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013;98(2):E279-82.
- Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajchenberg BL, Cummings DE. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1420-8.
- Cohen RV, Rubino F, Schiavon C, Cummings DE. Diabetes remission without weight loss after duodenal bypass surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery.* 2012;8(5):e66-8.
- Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, Correa JL, Rubino F. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22-34 kg/m²: a report of 2 cases. *Surgery for Obesity and Related Diseases: official journal of the*

- American Society for Bariatric Surgery. 2007;3(2):195-7.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med. 1995;122(7):481-6.
- Csendes A, Maluenda F, Burgos AM. A prospective randomized study comparing patients with morbid obesity submitted to laparoscopic gastric bypass with or without omentectomy. Obes Surg. 2009;19(4):490-4.
- Cummings DE. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. Int J Obes (Lond). 2009;33 Suppl 1:S33-40.
- Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004;89(6):2608-15.
- Cummings DE, Shannon MH. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003;88(7):2999-3002.
- DePaula AL, Macedo AL, Mota BR, Schraibman V. Laparoscopic ileal interposition associated to a diverted sleeve gastrectomy is an effective operation for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 21-29. Surgical Endoscopy. 2009;23(6):1313-20.
- De Paula AL, Macedo AL, Prudente AS, Queiroz L, Schraibman V, Pinus J. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition ("neuroendocrine brake") - pilot study of a new operation. Surgery for Obesity and Related Diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2006;2(4):464-7.
- De Paula AL, Silva A, de Paula ACCCL, Vencio S, Halpern A. Aspectos técnicos da interposição ileal com gastrectomia vertical como possível opção ao tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Arq Bras Cir Dig. 2010; 23(2):128-30.
- DePaula AL, Stival AR, DePaula CC, Halpern A, Vencio S. Impact on dyslipidemia of the laparoscopic ileal interposition associated to sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients. Journal of Gastrintestinal Surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2010;14(8):1319-25.
- DePaula AL, Stival AR, DePaula CC, Halpern A, Vencio S. Surgical treatment of type 2 diabetes in patients with BMI below 35: mid-term outcomes of the laparoscopic ileal interposition associated with a sleeve gastrectomy in 202 consecutive cases. Journal of Gastrintestinal Surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2012;16(5):967-76.
- De Paula AL, Stival AR, Halpern A, DePaula CC, Mari A, Muscelli E et al. Improvement in insulin sensitivity and betacell function following ileal interposition with sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients: potential mechanisms. J

Gastrointest Surg. 2011;15(8):1344-53.

DePaula AL, Stival A, Halpern A, Vencio S. Thirty-day morbidity and mortality of the laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for the treatment of type 2 diabetic patients with BMI < 35: an analysis of 454 consecutive patients. World Journal of Surgery. 2011;35(1):102-8.

De Paula AL, Stival AR, Macedo A, Ribamar J, Mancini M, Halpern *et al.* Prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21-34 kg/m². Surg Obes Relat Dis. 2010;6(3):296-304.

Eberhardt M, Ogden C, Engelau M, Caldwell B, Hedley A, Sayadah S. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes – United States, 1988-1994 and 1999-2002. Morbidity and Mortality Weekly Report – Centers of Disease Control and Prevention. 2004;53(45):1066-8.

Ferrannini E. Insulin resistance *versus* insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. Endocr Rev. 1998;19(4):477-90.

Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and betacell function in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(3):514-20.

Frezza EE, Wozniak SE, Gee L, Wacthel M. Is there any role of resecting the stomach to ameliorate weight loss and sugar control in morbidly obese diabetic patients? Obes Surg. 2009;19(8):1139-42.

Geloneze B, Geloneze SR, Fiori C, Stabe C, Tambascia MA, Chaim E *et al.* Surgery for nonobese type 2 diabetic patients: an interventional study with duodenal-jejunal exclusion. Obesity Surgery. 2009;19(8):1077-83.

Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC. Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. Obes Surg. 2003;13(1):17-22.

Gersin KS, Keller JE, Stefanidis D, Simms CS, Abraham DD, Deal SE *et al.* Duodenal-jejunal bypass sleeve: a totally endoscopic device for the treatment of morbid obesity. Surg Innov. 2007;14(4):275-8.

Graessler J, Qin Y, Zhong H, Zhang J, Licinio J, Wong M *et al.* Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. The Pharmacogenomics Journal. 2013;13(6):514-22.

Halpern A, Mancini MC. Diabesity: are weight loss medications effective? Treating Endocrinol. 2005;4(2):65-74.

Herrera MF, Pantoja JP, Velazquez-Fernandez D, Cabiedes J, Aguilar-Salinas C, Garcia-Garcia E *et al.* Potential additional effect of omentectomy on metabolic syndrome, acute-phase reactants, and inflammatory mediators in grade III obese

patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a randomized trial. *Diabetes Care.* 33(7):1413-8.

Jimenez A, Casamitjana R, Flores L, Delgado S, Lacy A, Vidal J. GLP-1 and the long term outcome of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Ann Surg.* 2013;257(5):894-9.

Jimenez A, Casamitjana R, Flores L, Viaplana J, Corcelles R, Lacy *et al.* Long-term effects of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. *Ann Surg.* 2012;256(6):1023-9.

Kashyap SR, Bhatt DL, Schauer PR, Investigators S. Bariatric surgery vs. advance practice medical management in the treatment of type 2 diabetes mellitus: rationale and design of the Surgical Therapy And Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently trial (STAMPEDE). *Diabetes, Obesity & Metabolism.* 2010;12(5):452-4.

Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K, Watanabe RM, Abdul-Ghani M, Abood *et al.* Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2175-82.

Klein S. Is visceral fat responsible for the metabolic abnormalities associated with obesity?: implications of omentectomy. *Diabetes Care.* 2010; 33(7):1693-4.

Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery: involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling? *Diabetologia.* 2009;52(11):2270-6.

Koopmans HS, Ferri GL, Sarson DL, Polak JM, Bloom SR. The effects of ileal transposition and jejunoileal bypass on food intake and GI hormone levels in rats. *Physiol Behav.* 1984;33(4):601-9.

Koopmans HS, Sclafani A, Fichtner C, Aravich PF. The effects of ileal transposition on food intake and body weight loss in VMH-obese rats. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1982;35(2):284-93.

Laferriere B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira *et al.* Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1709-16.

Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI > 35 and < 35 kg/m². *J Gastrointest Surg.* 2008;12(5):945-52.

Li T, Chiang JY. Bile acids as metabolic regulators. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2015;31(2):159-65.

Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, Geloneze SR, Kahn SE, Astiarraga BD *et al.* Visceral fat resection in humans: effect on insulin sensitivity, betacell function,

- adipokines, and inflammatory markers. *Obesity*. 2013;21(3):E182-9.
- Lin E, Davis SS, Srinivasan J, Sweeney JF, Ziegler TR, Phillips *et al.* Dual mechanism for type-2 diabetes resolution after Roux-en-Y gastric bypass. *Am Surg*. 2009;75(6):498-502; discussion -3.
- Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH *et al.* Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):547-59.
- Mahawar KK, Carr WR, Balupuri S, Small PK. Controversy surrounding ‘mini’ gastric bypass. *Obes Surg*. 2014;24(2):324-33.
- Mancini MC, Costa AP, de Melo ME, Cercato C, Giannella-Neto D, Garrido AB, Ji *et al.* Effect of gastric bypass on spontaneous growth hormone and ghrelin release profiles. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(3):383-7.
- Marceau P. Contribution of bariatric surgery to the comprehension of morbid obesity. *Obes Surg*. 2005;15(1):3-10.
- Marceau P, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O *et al.* Duodenal switch improved standard biliopancreatic diversion: a retrospective study. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(1):43-7.
- Marchesini JB. A safer and simpler technique for the duodenal switch. *Obes Surg* 2007;17(8):1136.
- Mason EE. Ileal [correction of ilial] transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. *Obes Surg*. 1999;9(3):223-8.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi *et al.* Bariatric surgery *versus* conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1577-85.
- Mithieux G. A novel function of intestinal gluconeogenesis: central signaling in glucose and energy homeostasis. *Nutrition*. 2009;25(9):881-4.
- Mithieux G, Andreelli F, Magnan C. Intestinal gluconeogenesis: key signal of central control of energy and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(4):419-23.
- Mottin CC, Vontobel Padoin A, Schroer CE, Barancelli FT, Glock L, Repetto C. Behavior of type 2 diabetes mellitus in morbid obese patients submitted to gastric bypass. *Obesity Surgery*. 2008;18(2):179-81.
- Musella M, Milone M. Still “controversies” about the mini gastric bypass? *Obes Surg* 2014;24(4):643-4.
- Pitombo C, Araujo EP, De Souza CT, Pareja JC, Geloneze B, Velloso LA. Amelioration of diet-induced diabetes mellitus by removal of visceral fat. *The Journal of Endocrinology*. 2006;191(3):699-706.
- Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of

euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes*. 2003;52(5):1098-103.

Pories WJ. Why does the gastric bypass control type 2 diabetes mellitus? *Obes Surg* 1992;2(4):303-13.

Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM *et al.* Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222(3):339-50; discussion 50-2.

Resolução CFM nº 1.942/2010. 12 de fevereiro de 2010. Diário Oficial da União - Brasil; 2010. p. 72.

Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M, Ramos AC, Baez PB, Tarnoff N. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(1):55-9.

Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S290-6.

Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2002;236(5):554-9.

Rubino F, Gagner M, Marescaux J. Surgical treatment of type 2 diabetes mellitus *Lancet*. 2001;358(9282):668-9.

Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE, Diabetes Surgery Summit D. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2010;251(3):399-405.

Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Annals of Surgery*. 2004;239(1):1-11.

Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, Kovatcheva-Datchary P, Myronovych A, Karnofsky R *et al.* FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature*. 2014;509(7499):183-8.

Sanchez-Pernaute A, Herrera MA, Perez-Aguirre ME, Talavera P, Cabrerizo L, Matia P *et al.* Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S) One to three-year follow-up. *Obes Surg*. 2010;20(12):1720-6.

Santoro S. Adaptive and neuroendocrine procedures: a new pathway in bariatric and metabolic surgery. *Obes Surg*. 2008;18(10):1343-5.

Santoro S, Castro LC, Velhote MC, Malzoni CE, Klajner S, Castro LP *et al.* Sleeve gastrectomy with transit bipartition: a potent intervention for metabolic syndrome and obesity. *Ann Surg*. 2012;256(1):104-10.

Santoro S, Malzoni CE, Velhote MC, Milleo FQ, Santo MA, Klajner S *et al.* Digestive

- Adaptation with Intestinal Reserve: a neuroendocrine-based operation for morbid obesity. *Obes Surg.* 2006;16(10):1371-9.
- Santoro S, Milleo FQ, Malzoni CE, Klajner S, Borges PC, Santo M *et al.* Enterohormonal changes after digestive adaptation: five-year results of a surgical proposal to treat obesity and associated diseases. *Obes Surg.* 2008;18(1):17-26.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kashyap SR. Bariatric surgery *versus* intensive medical therapy for diabetes. *The New England Journal of Medicine.* 2014;371(7):682.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD *et al.* Bariatric surgery *versus* intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes. *The New England Journal of Medicine.* 2014;370(21):2002-13.
- Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G *et al.* Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;238(4):467-84; discussion 84-5.
- Scopinaro N, Papadia F, Marinari G, Camerini G, Adami G. Long-term control of type 2 diabetes mellitus and the other major components of the metabolic syndrome after biliopancreatic diversion in patients with BMI < 35 kg/m². *Obes Surg.* 2007;17(2):185-92.
- Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obesity research.* 1999;7(5):477-84.
- Sjostrom CD, Peltonen M, Wedel H, Sjostrom L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension.* 2000;36(1):20-5.
- Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of internal medicine.* 2013;273(3):219-34.
- Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B *et al.* Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26): 2683-93.
- Stearns AT, Balakrishnan A, Tavakkolizadeh A. Impact of Roux-en-Y gastric bypass surgery on rat intestinal glucose transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297(5):G950-7.
- Steinert RE, Peterli R, Keller S, Meyer-Gerspach AC, Drewe J, Peters E *et al.* Bile acids and gut peptide secretion after bariatric surgery: a 1-year prospective randomized pilot trial. *Obesity.* 2013;21(12):E660-8.
- Sweeney TE, Morton JM. Metabolic surgery: action via hormonal milieu changes or changes in bile acids or gut microbiota? A summary of the literature. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2014;28(4):727-40.

Sweeney TE, Morton JM. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg.* 2013;148(6):563-9.

Tarnoff M, Shikora S, Lembo A, Gersin K. Chronic in-vivo experience with an endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve in a porcine model. *Surg Endosc.* 2008;22(4):1023-8.

Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J, Hellers G, Arner P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(2):193-9.

Troy S, Soty M, Ribeiro L, Laval L, Migrenne S, Fioramonti *X et al.* Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab.* 2008;8(3):201-11.

Tratamento Endoscópico da Obesidade

*Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, Ivan Roberto Bonotto Orso,
Bruno da Costa Martins, Guilherme Sauniti e Diogo Turiani Hourneaux de Moura*

Introdução

A obesidade tem sido tratada tradicionalmente por programas que envolvem dietas à base de vegetais, baixa ingestão de gordura, exercícios, orientações comportamentais e psicológicas, além da utilização de substâncias para diminuição do apetite, porém, apesar de conseguir reduzir o peso, essa abordagem não consegue manter os resultados a longo prazo.

A cirurgia bariátrica (CB), apontada como tratamento de escolha nos pacientes portadores de obesidade mórbida, pode ser efetiva e durável. De fato, apesar dos riscos, a cirurgia para perda de peso tem menor incidência de mortalidade que a obesidade não tratada ao longo do tempo.

As técnicas empregadas em CB são classificadas em restritivas, disabsortivas e mistas (restritivas/disabsortivas). As técnicas restritivas mais comuns são representadas pela banda gástrica ajustável por laparoscopia (BGAL) e, com menor frequência, pelas variantes laparoscópicas e tradicionais (de campo aberto) da gastroplastia vertical com bandagem (GVB). Atualmente, a técnica disabsortiva mais frequentemente realizada é a derivação biliopancreática com desvio duodenal (DBP). Entre as técnicas mistas a mais executada, em nosso meio, é a derivação gastrojejunal com reconstrução em Y-de-Roux (DGYR).

O National Institutes of Health (NIH) dos EUA, com o objetivo de pesquisar literatura existente e fazer recomendações sobre o manejo de pacientes obesos, vem publicando e atualizando o consenso sobre a obesidade. Entre as recomendações

destaca-se que os pacientes procurem reduzir em 10% o excesso de peso corporal por meios não cirúrgicos antes de tentar medidas mais invasivas de redução de peso, em prazo de até 6 meses.

A razão para esta perda é que mesmo uma redução modesta pode diminuir significativamente os riscos de doenças relacionadas com a obesidade, melhorar o estado de saúde geral, atestar a disposição do paciente em perder peso, reduzir riscos de complicações peroperatórias, acostumá-lo ao estilo de vida com restrição alimentar e, possivelmente, aumentar a redução de peso total. Esses fatores em conjunto podem aumentar a probabilidade de sucesso na redução de peso a longo prazo. Esta recomendação passou a ser incorporada por diversos grupos cirúrgicos e associações profissionais como a American Dietary Association e o Framingham Heart Study Group.

A utilização de terapias endoscópicas para controle da obesidade pode fornecer alguns dos benefícios obtidos com a cirurgia bariátrica. Os procedimentos endoscópicos têm as vantagens de serem reversíveis, apresentarem menor perfil de risco e poderem ser utilizados em pacientes que não se enquadram nas indicações de cirurgia ou que apresentem maior risco cirúrgico. Além disso, estes procedimentos podem ajudar na redução de peso pré-operatória e no controle de comorbidades como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemia e esteatose hepática, reduzindo o risco cirúrgico.

Métodos

Tecnologias endoluminais que tentam mimetizar as características anatômicas e a eficácia clínica das diferentes técnicas operatórias estão em fase de desenvolvimento e de avaliações. Entre eles, estão os dispositivos de sutura endoluminal e/ou grampeamento, injeção de toxina botulínica, polímeros implantáveis, próteses, estimulação elétrica e ablação de mucosa. Tecnologias para facilitar a anastomose transluminal, grampeamentos e outras manipulações intestinais também estão em desenvolvimento.

Atualmente, os dispositivos que realizam preenchimento da câmara gástrica, restrição gástrica, e exclusão do contato entre nutrientes ingeridos e a mucosa do intestino delgado proximal parecem ser os mais promissores.

► Injeção de toxina botulínica

A injeção de toxina botulínica é uma técnica simples e com baixo índice de complicações. Ela é realizada por meio da injeção dessa substância na camada muscular do antro e fundo gástrico, com o objetivo de lentificar o esvaziamento do estômago e aumentar a sensação de saciedade do paciente.

Utilizando essa técnica, Foschi *et al.* trataram 30 pacientes e obtiveram uma redução média de 11,8 kg e 4,1 kg/m² no IMC. Em outro estudo avaliando 10 pacientes com injeção de toxina botulínica apenas no antro e controlada por ultrassonografia endoscópica para garantir a injeção na camada muscular, foi obtida uma redução de 4,9 kg/m² no IMC.

A grande desvantagem da técnica de injeção de toxina botulínica é que, apesar de ser segura, oferece apenas uma pequena redução do peso e um efeito bastante transitório com necessidade de procedimentos frequentes.

► Balão intragástrico

O balão intragástrico (BIG) é a técnica endoscópica mais utilizada para o tratamento da obesidade (Figura 89.1). Ele é composto por uma esfera de silicone, resistente à degradação pelo ácido gástrico por um período aproximado de 6 meses. O balão é introduzido endoscopicamente sob sedação consciente e preenchido com 400 a 700 ml de solução salina e azul de metileno, que muda a coloração da urina em caso de ruptura deste. Sua retirada também é realizada endoscopicamente ao final de 6 meses.

Sallet *et al.* (2004), em nosso meio, empregaram o método do BIG em 323 pacientes e os acompanharam por um período de 6 a 12 meses. Neste estudo, o balão foi efetivo no controle temporário da obesidade, induzindo a perda do excesso de peso em aproximadamente 48%, ausência de mortalidade e risco mínimo de complicações maiores.

A metanálise realizada por Imaz *et al.*, avaliando 15 estudos incluindo 3.698 pacientes com o balão intragástrico, estimou uma redução média no peso de 14,7 kg, perda de 32,1% no excesso de peso e de 5,7 kg/m² após 6 meses. Em outra revisão, incluindo 22 estudos com um total de 4.371 pacientes implantados com o balão intragástrico, foi demonstrada uma perda de peso média de 17,6 Kg, com extremos de

4,9 e 28,5 kg com maior perda absoluta em pacientes com IMC mais elevado.

Em relação à utilização do balão como preparo para a cirurgia bariátrica, um estudo comparativo entre a gastrectomia vertical (GV) e o BIG pelo período de 6 meses em pacientes obesos mórbidos, a cirurgia definitiva de derivação biliopancreática apontou melhores resultados no grupo cirúrgico como primeiro passo. Porém, Weiner *et al.* e Busetto *et al.* a utilizaram como pré-operatório de BGAL com sucesso.

Em um estudo semelhante, Genco *et al.* observaram que, após 6 meses de acompanhamento, a média do IMC não apresentou diferença estatisticamente significante, ao passo que, após 12 meses, houve aumento do IMC no grupo de BIG e contínua perda de peso no grupo submetido à GV.



Figura 89.1 Balão intragástrico.

A avaliação do emprego do BIG em pacientes diabéticos tipo 2, mal controlados com medicamentos ($\text{HbA1c} \geq 8$), com $\text{IMC} \geq 27$, foi realizada por Chanet *et al.*, que utilizou o grupo-controle com características comuns. Os grupos receberam as mesmas orientações dietéticas e de atividade física. Houve significativa melhora no controle da HbA1c $7,3\% \times 9,0\%$ e na perda de peso.

Um estudo prospectivo, avaliando o efeito do balão no peso, resistência insulínica e

esteatose hepática em pacientes obesos, demonstrou que 76% dos pacientes obtiveram uma redução de 3,5 kg/m² ou mais no IMC. A perda de peso média em relação à linha de base foi de 16,4 kg (+ 8,2) com uma redução média do IMC de 6,4 kg/m² (+3,2). A porcentagem absoluta de participantes com níveis glicêmicos maiores que 100 mg/dL reduziu de 50 para 12% e a porcentagem de pacientes com hipertrigliceridemia maior que 150 reduziu de 58 para 19%. Os pacientes que apresentavam alterações na alanina aminotransferase (ALT) também reduziram de 38 para 7%.

É importante considerar que não são todos os pacientes que apresentam uma perda de peso satisfatória. Dentre os pacientes com balão intragástrico, 20 a 40% falham em obter uma perda de peso significativa (geralmente definida como > 10% do peso inicial ou mais do que 25% do excesso de peso). Essas falhas podem ser relacionadas com a retirada precoce nos pacientes que apresentam intolerância digestiva ou psicológica ao balão, ao desaparecimento precoce dos efeitos sobre a fome e saciedade precoce ou à adaptação da alimentação do paciente que opta pela ingestão de alimentos muito calóricos.

Provavelmente, há diferenças étnicas no aspecto de tolerância ao BIG. Ganesh *et al.* relatam a pouca tolerabilidade dos asiáticos, rápido reganho de peso e, em decorrência, sugerem que os pacientes devam ser encorajados à CB.

O balão intragástrico pode ser um complemento no tratamento dos pacientes obesos, focando facilitar as mudanças nos hábitos de vida, atuando como adjuvante da terapia medicamentosa e reduzindo as complicações metabólicas associadas à obesidade. Apesar de o balão não levar a uma redução do peso a longo prazo nos pacientes obesos, ele pode facilitar o controle de algumas comorbidades e melhorar a qualidade de vida em pacientes com sobrepeso e naqueles obesos que não querem ser submetidos à cirurgia bariátrica (Forlano *et al.*, 2010). O balão também pode ter um valor potencial em grupos específicos de pacientes como os superobesos que precisam perder peso antes do procedimento cirúrgico definitivo (Dumonceau, 2008).

► Estimulação elétrica gástrica

Em 2002, a introdução por Miller *et al.* do procedimento de estimulação elétrica gástrica (Tantalus), com o intuito de interferir no metabolismo da glicose e induzir a perda de peso, é uma arma a mais no arsenal terapêutico. Este método é tido como

minimamente invasivo, implantável, e não age como mal absorutivo, nem restritivo. Modula a contratilidade gástrica (GCM) a partir da região do antro. O sistema inclui marca-passo recarregável implantável gerador de pulsos com bateria externa, 3 eletrodos, componentes para monitoramento, além de necessitar de laparoscopia para implante.

A análise inicial de 48 pacientes evidenciou a necessidade de reabordagem em 12% dos procedimentos, em decorrência do deslocamento dos fios de transmissão. Não houve mortalidade operatória e a perda do excesso de peso média foi de 32% após 15 meses.

A difusão deste método promissor, em estudos de curto tempo, 3 meses, demonstra controle do diabetes, com redução significativa dos níveis da HbA1c, glicemia, perda de peso e circunferência abdominal.

Em estudo europeu multicêntrico, envolvendo 21 de 24 pacientes, que completaram 1 ano de acompanhamento, Bohdjalian *et al.* ratificaram os resultados do estudo anterior, com melhora acentuada dos níveis de HbA1c e perda do excesso de peso, e referiram a ocorrência de 18 eventos adversos relacionados com o implante e com o dispositivo, em 11 pacientes, com resolução sem sequelas.

Segundo Gaggiotti *et al.*, o mecanismo de ação da estimulação elétrica gástrica requer programa de orientação dietética, modificação no estilo de vida a fim de se obterem bons resultados.

Na tentativa de elucidação dos mecanismos fisiológicos da GCM, Sanmiguel *et al.* avaliaram o tempo de esvaziamento gástrico e os níveis séricos de ghrelina, concluíram que a GCM acelera significativamente o esvaziamento gástrico de alimentos sólidos em indivíduos obesos e que não há efeito significativo sobre os níveis de ghrelina pós-prandial quando comparado ao controle.

Dois mecanismos podem operar no controle da DM2: a saciedade precoce induzida por meio do reforço do estímulo aferente vagal aos centros específicos no cérebro, e a estimulação da modulação da contratilidade gástrica melhorando o controle glicêmico por efeitos diretos nos mecanismos neuro-hormonais do intestino que medeiam as alterações metabólicas em tecidos remotos. Estes conceitos envolvem mecanismos neuro-humorais que interligam o cérebro aos vários segmentos do intestino.

► Gastroplastia vertical endoluminal com fios de sutura

Estudos recentes relataram perda de peso significativa induzida pela gastroplastia endoluminal, por meio das técnicas de sutura com fios não absorvíveis e gastroplicatura com grampeamento mecânico.

O emprego da gastroplastia vertical endoluminal por Fogel *et al.* (Figura 89.2), utilizando o equipamento EndoCinch inicialmente desenvolvido para o tratamento da doença do refluxo gastresofágico, abriu a perspectiva dos procedimentos endoscópicos de restrição gástrica. Os resultados iniciais de 6 meses foram alentadores e estimulantes, com perda do excesso de peso de 28% e do IMC em 4 kg/m^2 .

Em acompanhamento de 1 ano, envolvendo 64 pacientes, Fogel *et al.* apresentam perda de 58% do excesso de peso após 12 meses de tratamento. No entanto, referem a ocorrência de áreas de solução de contiguidade na linha de sutura, com recanalização parcial do lumen, necessitando de nova sessão técnica.

A perspectiva da gastroplastia vertical endoluminal, efetuada sem ocorrência de eventos adversos, com tempo de procedimento em torno de 60 min e aplicabilidade em faixa etária adolescente, minimizando os riscos de terapêutica cirúrgica convencional, estimularam Fogel *et al.* a realizarem estudo em que observaram significativa perda do excesso de peso (61,5%) e do IMC em controle até 18 meses.

A aplicabilidade deste método depende da replicação dos dados por outros autores e análise tardia da necessidade de reintervenções, reganho de peso e eventos adversos.

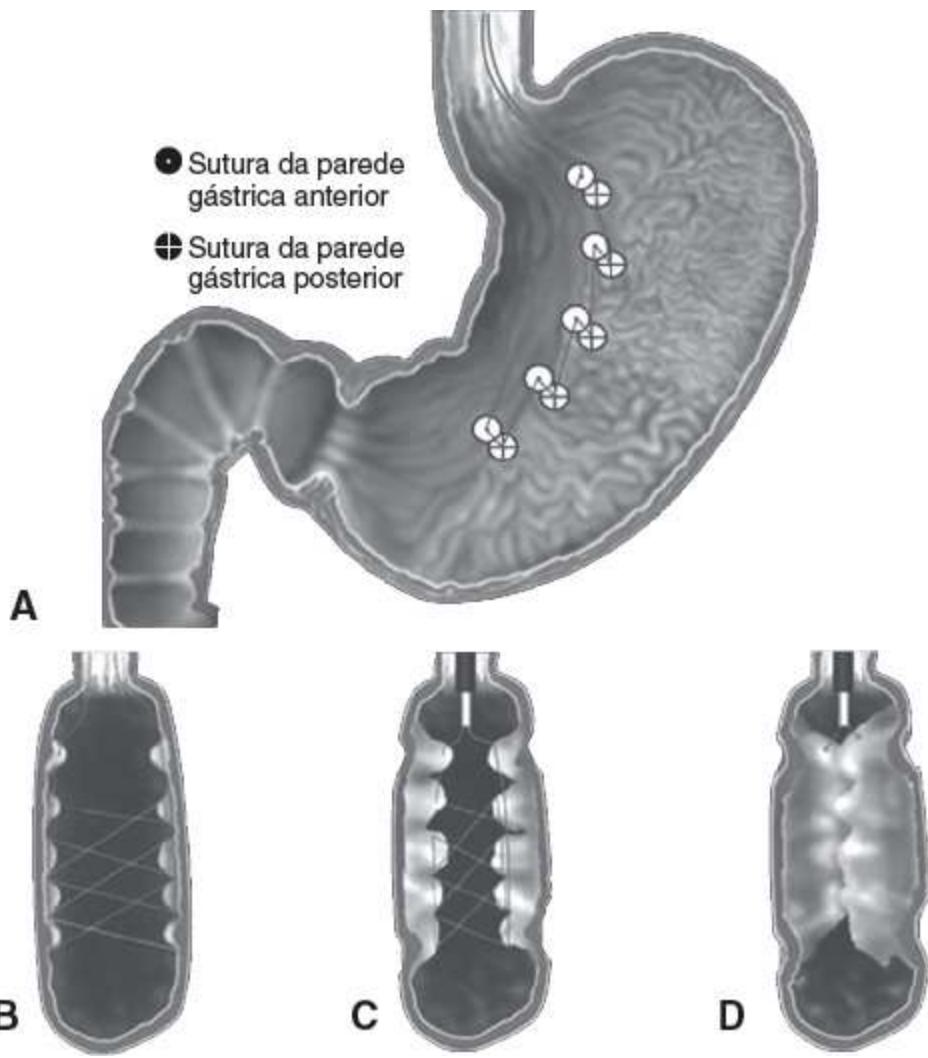


Figura 89.2 Gastoplastia com fio de sutura. Cortesia Fogel *et al.* (2008).

► Gastroplastia vertical endoluminal com grampeamento

Na linha de desenvolvimento de métodos restritivos, Devière *et al.*, utilizando variante técnica de sutura, com o emprego de grampeamento da câmara gástrica, com o sistema TOGA™ (Figura 89.3), realizaram estudo-piloto com humanos, envolvendo 21 pacientes, com IMC variando de 35 a 53 kg/m², acompanhados por 6 meses, tendo observado crescente perda do excesso de peso: 16,2% no 1º mês, 22,6% no 3º mês e 24,4% no 6º mês. Relataram eventos adversos leves, tais como vômito, dor, náuseas e disfagia temporária. A reavaliação da área de grampeamento após 6 meses evidenciou, assim como no sistema EndoCinch™, espaços entre as linhas de suturas em 13 dos 21 pacientes.

Em segunda fase de estudo-piloto em humanos com 11 pacientes, Moreno *et al.* utilizaram o mesmo sistema, o qual resultou em expressiva melhora na perda do excesso de peso, 46%, com diminuição do IMC de 41,6 para 33,1 e perda absoluta de peso de 24 kg ao término do 6º mês de estudo. Não foram observados eventos adversos graves.

A proposta da sutura mecânica, preconizada nesta técnica, causa a desconfiança de possível complicaçāo local (aderências, lesões de órgāos adjacentes, entre outras), quando da necessidade de intervenção operatória convencional. Neste sentido, Closset *et al.* relatam que, de 71 pacientes submetidos à sutura por grampeamento (TOGA™) desde 2006, 4 não obtiveram o resultado desejado mesmo após o segundo procedimento, e foram submetidos à DGYR. A conversão operatória foi de fácil execução, sem mais complicações nem mortalidade. Esta contribuição traz tranquilidade quanto ao risco de sequelas e estimula a adoção desta terapêutica em casos selecionados.

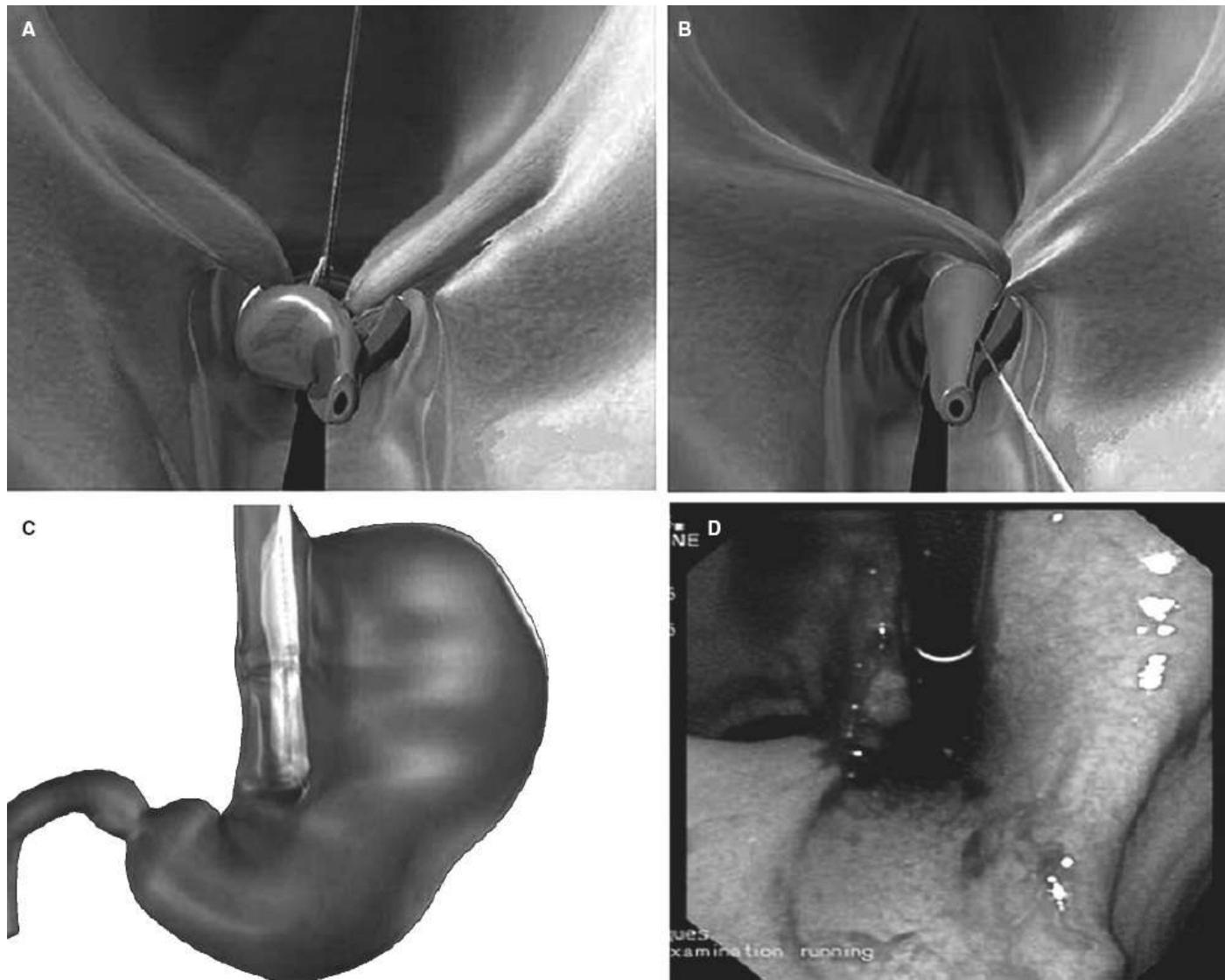


Figura 89.3 Sequência da gastroplastia com grampeamento. Cortesia Devière *et al.* (2008).

Chiellini *et al.*, com o objetivo de avaliar a influência do procedimento de gastroplastia transoral na secreção e sensibilidade à insulina (SI), empregaram tal método em 9 pacientes. Obtiveram significativa perda de peso após 3 meses, e melhora da SI com consequente redução de sua secreção. No entanto, não é relatado em que momento a produção de insulina diminuiu, se antes ou após a perda de peso.

Pela perspectiva mecanicista, a perda de peso induzida por essas técnicas endoluminais restritivas é inferior à observada após os procedimentos cirúrgicos restritivos. No entanto, estes resultados fornecem uma justificativa favorável para grandes estudos randomizados e controlados para avaliar a segurança, durabilidade e

eficácia dessas intervenções para comorbidades relacionadas com a obesidade. Até este ponto, o *design* e a avaliação dos novos dispositivos resultaram principalmente de combinação do mecanismo presumido e da viabilidade técnica. Esta abordagem é limitada pela nossa falta de compreensão sobre os reais mecanismos anatômicos e fisiológicos induzidos pela CB.

► **Gastroplastia vertical endoscópica com Overstitch®**

Um estudo-piloto incluindo 4 pacientes obesos com média de idade de 36 anos e IMC médio de 36 kg/m² demonstrou a possibilidade técnica de se realizar uma redução do volume gástrico utilizando uma técnica endoscópica transoral, com resultado final similar, mas não idêntico, ao obtido na cirurgia de gastrectomia vertical.

Este procedimento foi realizado utilizando o dispositivo endoscópico de sutura Overstitch® (Apollo Endosurgery) para se realizar 2 linhas de sutura de espessura completa da parede gástrica, com pontos separados, que se estendem do antro até a junção esofagogástrica (Figura 89.4).

No pós-procedimento, 3 dos 4 pacientes apresentaram náuseas e vômitos que foram tratados clinicamente. Dois pacientes realizaram endoscopia controle após 3 meses, demonstrando linhas de sutura intactas.

Esta nova técnica oferece vantagens potenciais sobre a gastrectomia vertical cirúrgica, como a manutenção da integridade estrutural e da inervação da parede gástrica, reversibilidade, mínima invasão e custo reduzido. A segurança e a eficácia a longo prazo desta técnica endoscópica ainda estão em investigação (Dayyeh *et al.*, 2013).

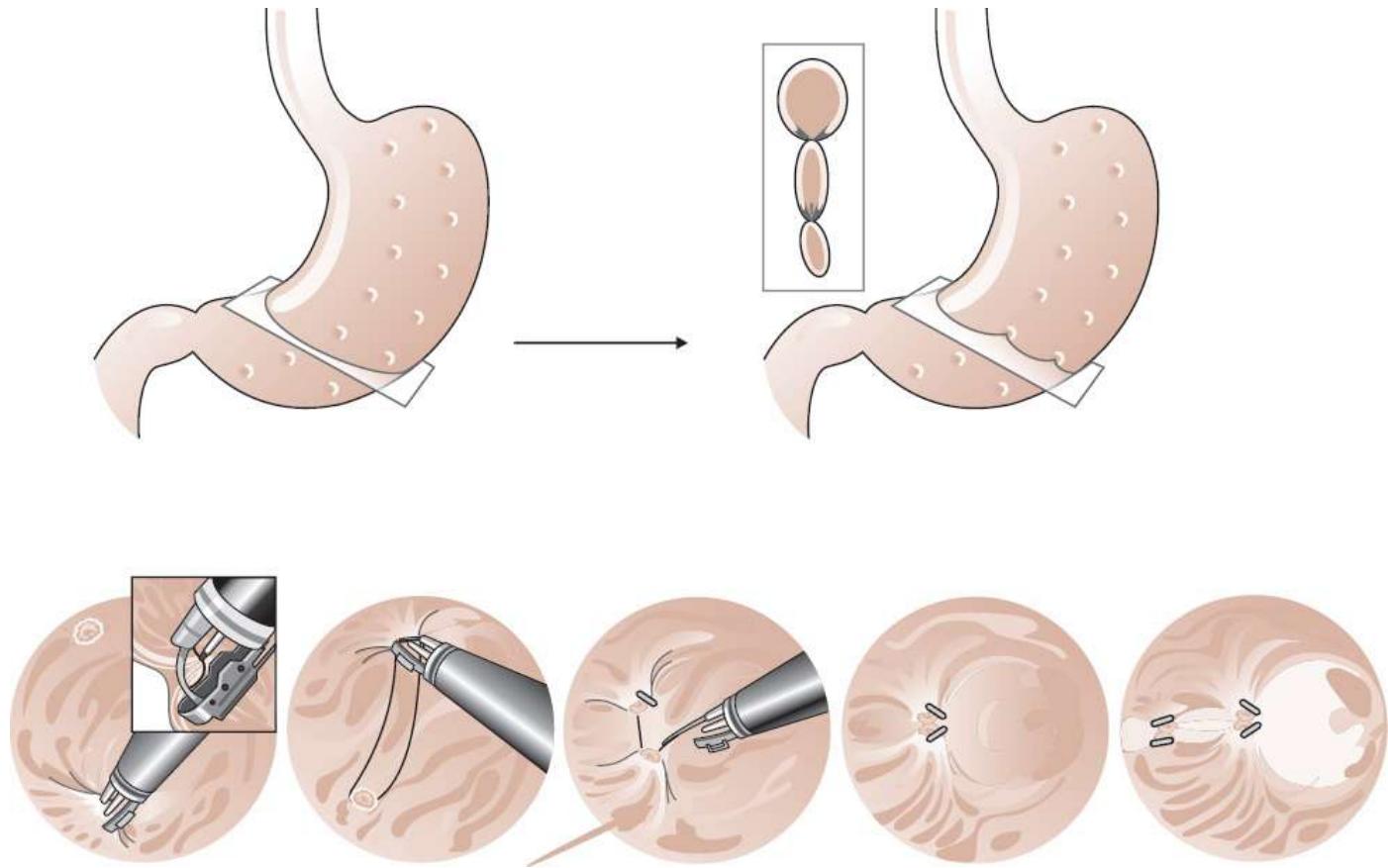


Figura 89.4 Sequência para realização da sutura da gastroplastia vertical endoscópica. Cortesia de Dayyeh *et al.*, 2013.

► Dispositivo endoscópico temporário de exclusão duodenojejunal (DEED – EndoBarrierTM)

Em estudo de metanálise envolvendo 136 artigos com 22.094 pacientes submetidos a diferentes técnicas em cirurgia bariátrica, foi demonstrado que a melhora e a resolução do DM2 ocorreram, respectivamente, em 86% e 76,8% dos pacientes. Na análise específica da técnica operatória empregada, observou-se remissão completa do diabetes em 48% dos pacientes submetidos à colocação de banda gástrica, 84% após a DGYR e acima de 95% após o DBP.

No intuito de elucidar a razão da resolução ou controle do DM2, Rubino *et al.* realizaram estudo em ratos diabéticos no qual compararam a derivação gástrica associada à exclusão duodenal com a derivação gástrica sem a exclusão duodenal, e observaram que houve melhora significativa do controle glicêmico no grupo de ratos submetidos à exclusão duodenal. Além disso, quando realizaram a reoperação para

efetuar a exclusão duodenal dos ratos submetidos à derivação gástrica pura, observaram melhora no controle glicêmico neste grupo, ao passo que o reestabelecimento do fluxo alimentar pelo duodeno nos ratos que haviam sido submetidos à exclusão duodenal foi associado ao aumento dos níveis de glicose.

A análise destes fatos demonstra que a exclusão de segmento do intestino delgado proximal parece exercer importante papel na melhora do metabolismo da glicose. Nasce assim o conceito básico para o desenvolvimento de um dispositivo que possibilite a exclusão do duodeno, fator que faz deste procedimento algo especial, que consiste em método endoscópico de exclusão duodenal temporária (DETEDJ).

O DETEDJ é um dispositivo endoscópico esterilizado de uso único, minimamente invasivo, empregado sob radioscopia, composto por um sistema de ancoragem de nitinol com diminutas farpas laterais de fixação e manga impermeável de polímero de flúor com 62 cm de extensão, que impede o contato do quimo com as secreções biliopancreática até os segmentos iniciais do jejuno (Figura 89.5). O dispositivo é denominado EndoBarrier™, fabricado pela empresa GI Dynamics Inc., nos EUA.

Didaticamente o dispositivo do DETEDJ apresenta 3 componentes: o implant (âncora de fixação e manga) e os sistemas para implantação e de remoção.

A seguir se observa a sequência para implantação do dispositivo (Figuras 89.6 e 89.7).

Na avaliação de efetividade, segurança e reação tissular, foi realizado o implante do DETEDJ por Tarnoff et al. em 3 grupos com animais de laboratório: quatro suínos que viveram por 90 dias, 2 por 120 dias e 3 em que não houve o implante, com o grupo-controle pelo mesmo período. Houve 1 relato de migração e 1 relato de rotação parcial. A reação tissular ao dispositivo foi definida como discreta. Houve melhor controle no ganho de peso no grupo com o dispositivo em relação ao controle, sugerindo eficácia do método.

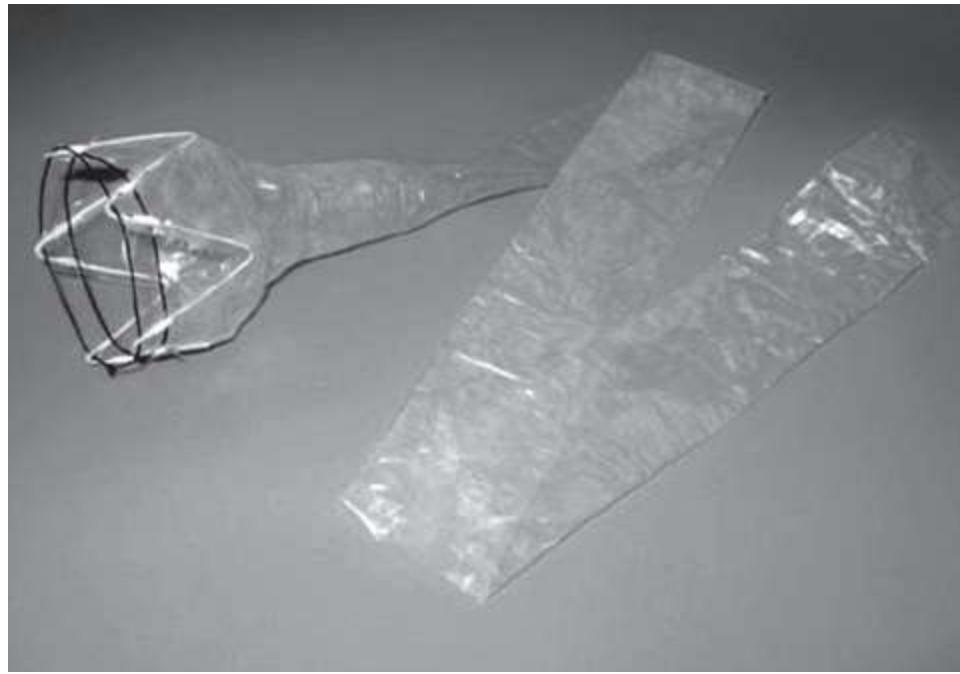


Figura 89.5 “Manga” impermeável e o sistema de ancoragem.

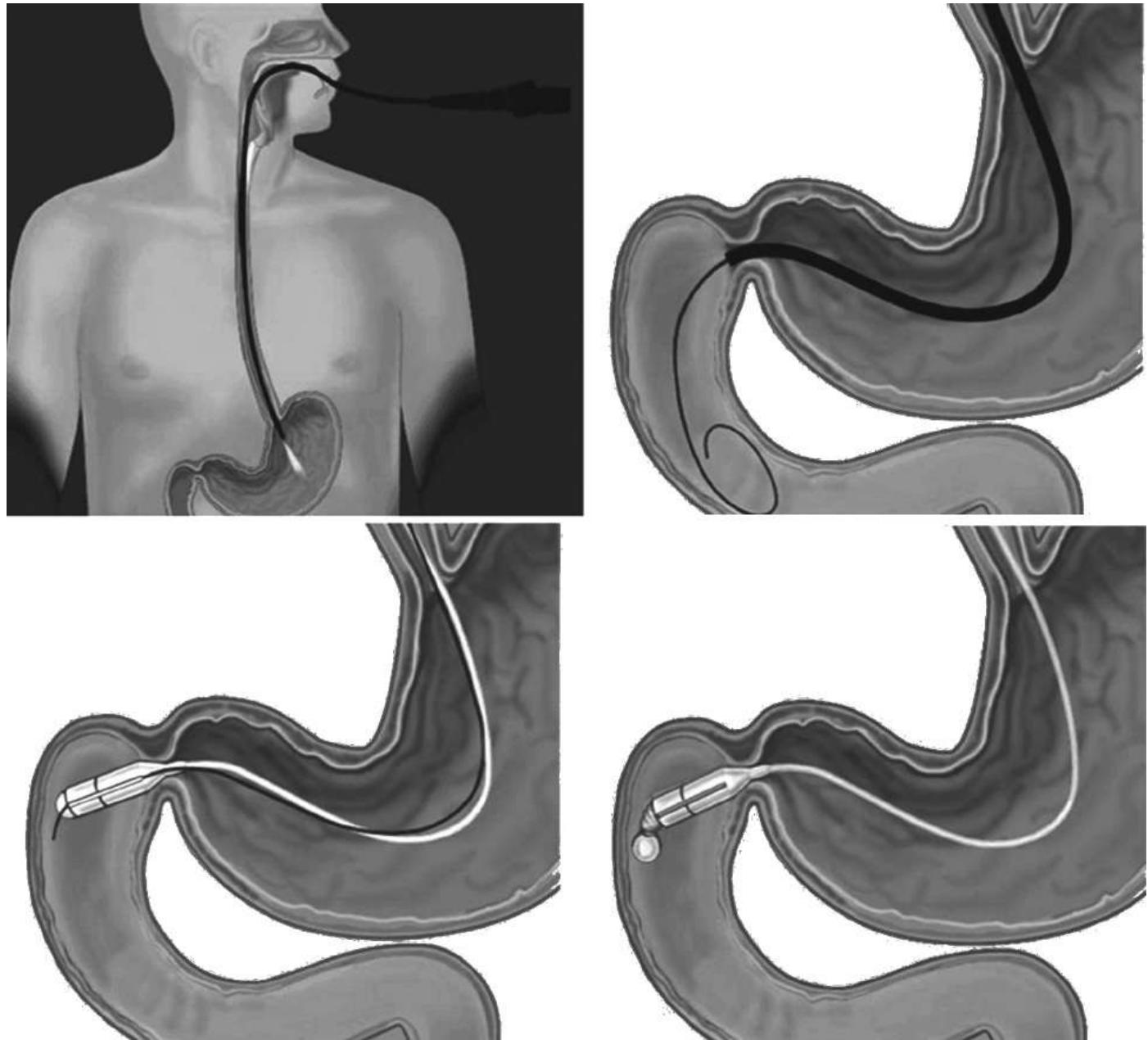


Figura 89.6 Sequência do processo de implantação do DETEDJ: passagem do endoscópico, seguido do fio, introdução do sistema de implantação e início de liberação da “manga”.

A partir destes estudos, iniciaram-se os testes clínicos com base na perspectiva de que a colocação do DETEDJ em posição duodenal mimetize algumas das características da cirurgia DGYR, tais como a exclusão do intestino proximal ao fluxo dos alimentos; chegada dos nutrientes ingeridos diretamente ao jejuno; segregação das secreções digestivas ao fluxo alimentar e chegada dos nutrientes parcialmente digeridos ao intestino distal.

Os possíveis mecanismos de ação incluem má absorção de calorias, alteração da motilidade gastrintestinal e modulação da sinalização neuro-hormonal gastrintestinal.

Coube a Rodriguez-Grunert *et al.* (2008) realizarem o primeiro implante em seres humanos e a primeira publicação dos resultados clínicos em acompanhamento de 3 meses pré-operatório, em estudo de primeira fase. Envolveu 12 pacientes (7 mulheres e 5 homens) com idade entre 28 e 54 anos ($M = 41$ anos) e IMC entre 35 e 51 kg/m² ($M = 42,8$ kg/m²), obtendo como resultado boa tolerância, sem queixas ou efeitos adversos graves, com tempo médio de inserção de 26,6 min e período médio de exposição à radiação de 14,5 min. Os pacientes manifestaram dor abdominal e náuseas de leve intensidade mais concentradas nas primeiras 2 semanas do implante. Após esse período, os efeitos adversos foram autolimitados e relacionados com transgressão dietética. Todos os pacientes perderam peso absoluto, $M = 23,57\%$ (variando de 12,5 até 41,5%), e obtiveram significativa perda da porcentagem do excesso de peso. Houve a necessidade de remoção do DETEDJ em 2 pacientes em decorrência de posicionamento inadequado.

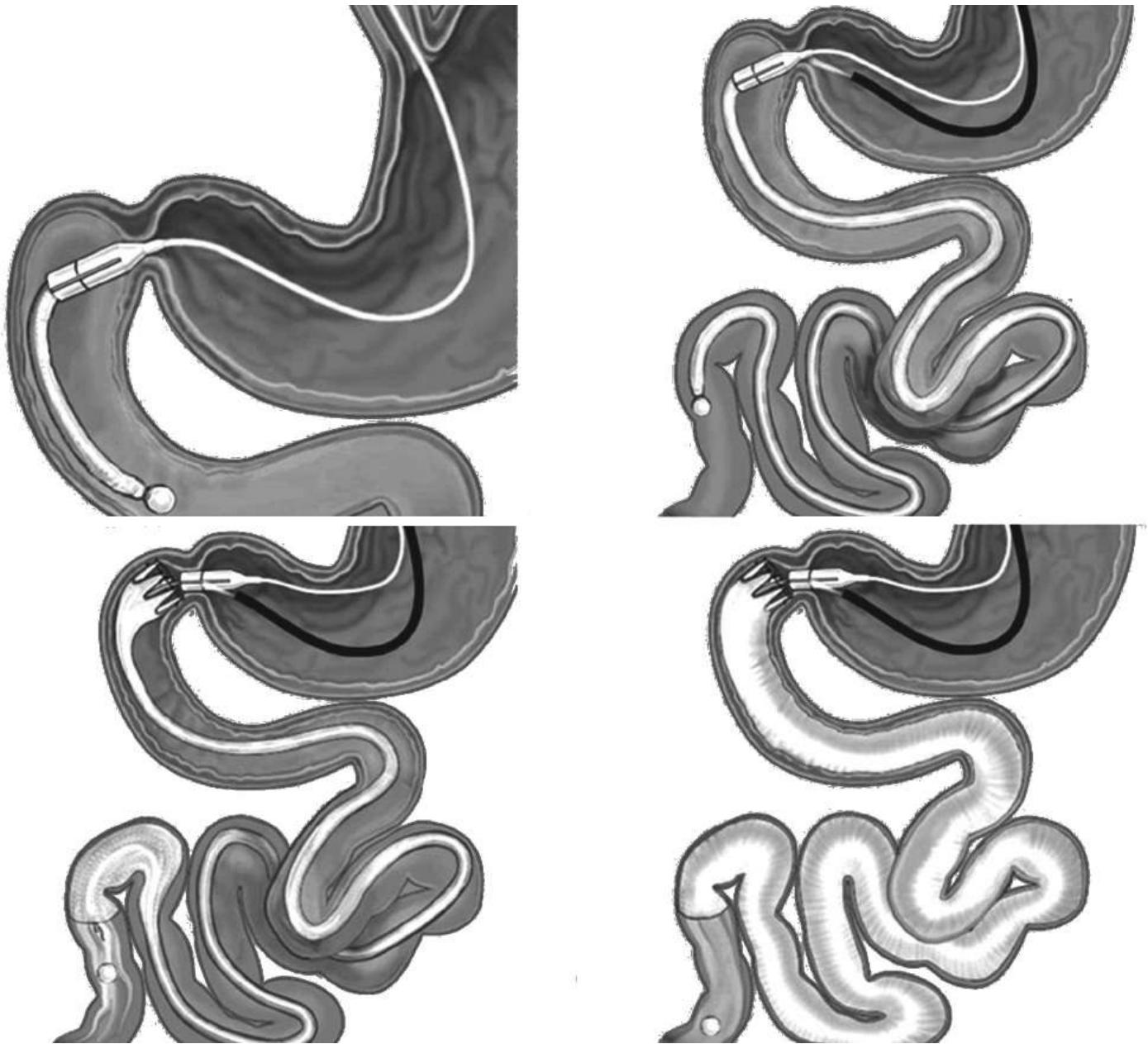


Figura 89.7 Sequência de implantação do DETEDJ: progressão da manga acondicionamento do ponto exato de liberação em região bulbar, início da liberação e fixação bulbar.

Resultado semelhante foi observado por Gersin *et al.*, quando da publicação do primeiro procedimento nos EUA em paciente feminina, com 36 anos e IMC de 45,2. Houve boa tolerância, sem complicações. O tempo total do procedimento foi de 25 min, com tempo de fluoroscopia de 9 minutos. O dispositivo foi removido por via endoscópica após 3 meses, resultando na perda total de peso de 9,09 kg.

Com base nestes resultados, o DETEDJ foi aprovado pela FDA para estudo

prospectivo, cego e randomizado para avaliar sua segurança e eficácia.

Tarnoff *et al.* publicaram o primeiro estudo randomizado, controlado para perda de peso, envolvendo a implantação do dispositivo *versus* o grupo-controle com dieta de baixa caloria. A perda do excesso de peso foi superior no grupo com o DETEDJ, sendo de 22% *versus* 5% no grupo-controle ($p < 0,001$), demonstrando sua eficácia na obtenção da perda de peso a curto prazo. No entanto, somente 80% dos pacientes mantiveram-se com o dispositivo até completar 12 semanas. A remoção do dispositivo foi efetuada em 5 pacientes pela ocorrência de hemorragia (3), migração (1) e obstrução (1).

Em estudo multicêntrico europeu, o sucesso da implantação do DETEDJ ocorreu em 26/30 (86,7%) pacientes e antes do término do protocolo foi necessária a remoção do dispositivo em 4/26 (15,4%) pacientes, em decorrência de migração, deslocamento das farpas de fixação, obstrução da “manga” e dor epigástrica persistente. O tempo médio para o implante do dispositivo foi de 35 min e de 17 min para a remoção.

Efeito adicional no estudo de Rodriguez-Grunert *et al.* não programado foi observado no controle do DM2 em pacientes não dependentes do uso de insulina. Esta ocorrência desencadeou o interesse no emprego deste dispositivo, em protocolo específico para pacientes obesos e diabéticos tipo 2, no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Em nosso primeiro trabalho publicamos uma série, incluindo 22 pacientes obesos e diabéticos, implantados com o DEED por um período de 24 semanas. Ao final do estudo, foi obtida uma média de perda de peso de 14 kg. O IMC reduziu em média 5,4 kg/m² e a média da perda do excesso de peso foi de 22,2%. Em relação ao DM2, houve uma redução média da glicemia de jejum de 171,8 mg/dL no início do estudo para 141,5 mg/dL ao final. A hemoglobina glicada (HbA1c) também apresentou uma redução significativa de 8,8 para 7,3% ($p < 0,001$). Nesta série houve 4 explantes precoces. Dois pacientes foram explantados por causas não associadas ao dispositivo enquanto os outros 2 explantes precoces ocorreram devido a sangramento e dor abdominal persistente.

Ainda em 2011, um segundo trabalho foi publicado (Moura e Orso, 2011), incluindo 54 pacientes obesos e diabéticos, nos quais, além de se avaliar a perda de peso e a melhora no diabetes tipo 2, foi avaliada a redução da resistência insulínica e

do risco cardiovascular, utilizando a relação triglicerídios/*high density lipoprotein* (TG/HDL). Essa relação é diretamente proporcional à resistência insulínica e quanto maior o seu valor, maior a quantidade de partículas densas e pró-aterogênicas de LDL. Valores aumentados desta relação estão fortemente associados ao aumento do risco de eventos cardiovasculares. Neste estudo observamos uma redução da relação TG/HDI de 5,75 para 4,36, indicando redução da resistência insulínica e do risco cardiovascular. Os pacientes perderam, em média, 12,6% do peso inicial e 70,3% deles controlaram o diabetes, apresentando valores de HbA1c abaixo de 7% ao final do estudo.

Em 2012, publicamos o resultado obtido por 22 pacientes implantados com o DEED por um período de 1 ano (Moura et al., 2012). Este grupo obteve uma perda média de 39% ($\pm 3,9$) do excesso de peso e uma redução na HbA1c de -2,1% ($\pm 0,3$) com 73% dos pacientes apresentando níveis de HbA1c menores que 7% ao final do estudo.

O DEED vislumbra uma nova possibilidade de terapêutica não operatória posicionada entre as drogas farmacológicas e as diversas técnicas empregadas nas cirurgias bariátricas. Esse dispositivo pode ser empregado antes da cirurgia bariátrica para ajudar no controle do DM2, perda de peso, redução de gordura visceral, controle lipídico, redução da resistência à insulina e também do risco cardiovascular. Esses benefícios podem minimizar o risco de complicações clínicas peroperatórias, habituar o paciente a uma alimentação restrita, que vai ser necessária no período pós-operatório e até mesmo ser usada em substituição à cirurgia bariátrica, como uma técnica menos invasiva, em casos selecionados.

Considerações finais

Atualmente as opções de tratamento do diabetes tipo 2 e obesidade são insuficientes. Existe a necessidade de obter novas opções terapêuticas que possam efetivamente atuar na crescente epidemia destas afecções.

Os procedimentos endoscópicos relatados apresentam-se como opções adequadas, particularmente o DEED. Este dispositivo provavelmente modula vias metabólicas implicadas nas modificações hormonais que ocorrem após operações de derivação do trato gastrintestinal, levando a resolução ou controle do diabetes tipo 2 e obtendo uma

significativa perda de peso. Porém, o DEED ainda necessita de algumas melhorias do sistema de fixação, objetivando a diminuição dos índices de complicações. Além disso, a confirmação de seus resultados vai ocorrer com a realização de grandes séries agora que seu uso comercial foi liberado em alguns países.

Bibliografia recomendada

- Barnard ND, Katcher HI, Jenkins DJA, Cohen J, Turner MacGrievy G. Vegetarian and vegan diets in type 2 diabetes management. *Nutr Rev*. 2009; 67(5):255-63.
- Blackburn GL, Hutter MM, Harvey AM, Apovian CM, Boulton HR *et al*. Expert panel on weight loss surgery: executive report update. *Obesity*. 2009; 17(5):842-62.
- Bohdjalian A, Ludvik B, Guerci B, Bresler L, Renard E, Nocca *et al*. Improvement in glycemic control by gastric electrical stimulation (TANTALUSTM) in overweight subjects with type 2 diabetes. *Surg Endosc*. 2009a; 23(9):1955-60.
- Bohdjalian A, Prager G, Rosak C, Weiner R, Jung R, Schramm M *et al*. Improvement in glycemic control in morbidly obese type 2 diabetic subjects by gastric stimulation. *Obes Surg*. 2009b; 19(9):1221-7.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292(14):1724-37.
- Buchwald H, Buchwald JN. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. *Obes Surg*. 2002; 12(5):705-17.
- Busetto L, Segato G, De Luca M, Bortolozzi E, MacCari T, Magon A *et al*. Pre-operative weight loss by intragastric balloon in superobese patients treated with laparoscopic gastric banding: A case study. *Obes Surg*. 2004; 14(5):671-6.
- Chan AO, Chow WS, Lam KF, Hsu A, Hung I, Chan P *et al*. The effect of intragastric balloon placement on weight loss and type 2 diabetes control. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(1):162-4.
- Chiellini C, Iaconelli A, Familiari P, Riccioni ME, Castagneto M, Nanni G *et al*. Study of the effects of transoral gastroplasty on insulin sensitivity and secretion in obese subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(3):202-7.
- Closset J, Germanova D, Loi P, Mehdi A, Moreno C, Devière J. Laparoscopic gastric bypass as a revision procedure after transoral gastroplasty. *Obes Surg*. 2011; 21(1):1-4.
- Dayyeh BKA, Rajan E, Gostout CJ. Endoscopic sleeve gastroplasty: a potential endoscopic alternative to surgical sleeve gastrectomy for treatment of obesity. *Gastointestinal Endoscopy*. 2013; 78(3):530-5.

- Devière J, Ojeda Valdes G, Cuevas Herrera L, Closset J, Le Moine O, Eisendrath P *et al.* Safety, feasibility, and weight loss after transoral gastroplasty: first human multicenter study. *Surg Endosc*. 2008; 22(3):589-98.
- Doldi SB, Micheletto G, Perrini MN, Librenti MC, Rellas S. Treatment of morbid obesity with intragastric balloon in association with diet. *Obes Surg*. 2002; 12(4): 583-7.
- Dumonceau JM. Evidence-based review of the bioenterics intragastric balloon for weight loss. *Obes Surg*. 2008;18:1611-7.
- Fogel R, De Fogel J, Bonilla Y *et al.* Clinical experience of transoral suturing for an endoluminal vertical gastroplasty: 1 year follow-up in 64 patients. *Gastrointest Endosc*. 2008a; 68(1):59-60.
- Fogel R, De Fogel JF. Trans-oral vertical gastroplasty as a viable treatment for childhood obesity – A study of 21 adolescents with up to 18 months of follow-up. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69(5): AB169.
- Fogel R, Rams H, Greer P, Jacobs M, Plasencia G, Gomez F *et al.* Investigating the safety of weight reduction via endoluminal vertical gastroplasty – A U.S. Pilot study with 6 months follow-up. *Gastrointest Endosc*. 2008b; 67(5):AB146.
- Forlano R, Ippolito AM, Iacobellis A *et al.* Effect of the BioEnterics intragastric balloon on weight, insulin resistance, and liver steatosis in obese patients. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71:927-33.
- Foschi D, Lazzaroni M, Sangaletti O, Corsi F, Trabucchi E, Bianchi Porro G. Effects of intramural administration of Botulinum Toxin A on gastric emptying and eating capacity in obese patients. *Dig Liver Dis*. 2008 Aug;40(8):667-72.
- Gaggiotti G, Di-Matteo F, Sirolla C. Bariatric pacing: a new frontier for the treatment of severe obesity. *Ann Ital Chir*. 2005; 76(5):445-53.
- Ganesh R, Rao AD, Baladas HG, Leese T. The Bioenteric® Intragastric Balloon (BIB©) as a treatment for obesity: poor results in Asian patients. *Singapore Med J* 2007; 48(3):227-31.
- Genco A, Balducci S, Bacci V, Materia A, Cipriano M, Baglio G *et al.* Intragastric balloon or diet alone? A retrospective evaluation. *Obes Surg*. 2008; 18(8):989-92.
- Genco A, Cipriano M, Materia A, Bacci V, Maselli R, Musmeci L *et al.* Laparoscopic sleeve gastrectomy versus intragastric balloon: a case-control study. *Surg Endosc*. 2009; 23(8):1849-53.
- Gersin KS, Keller JE, Stefanidis D, Simms CS, Abraham DD, Deal SE *et al.* Duodenal-jejunal bypass sleeve: a totally endoscopic device for the treatment of morbid obesity. *Surg Innov*. 2007; 14(4):275-8.
- Herve J, Wahlen CH, Schaeken A *et al.* What becomes of patients one year after the

- intragastric balloon has been removed? *Obes Surg.* 2005;15:864-70.
- Hodson RM, Oulis D, Goutzamani E, Slee P, Wood S, Wedgwood KR. Management of obesity with new intragastric balloon. *Obes Surg.* 2001;11(3):327-9.
- Imaz I, Martínez-Cervell C, García-Alvarez EE *et al.* Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A meta-analysis. *Obes Surg.* 2008;7:841-46.
- Kumar N, Thompson, CC. Endoscopic solutions for weight loss. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2011, 27:407-11.
- Levine A, Ramos AC, Escalona A, Rodriguez-Grunet L, Greve JW, Janssen *et al.* Radiographic appearance of endoscopic duodenal-jejunal bypass liner for treatment of obesity and type 2 diabetes. *Surgery for obesity and related diseases.* 2009; 5(3):371-4.
- McEwen J, Amos M, Biggs E, Corcoran M *et al.* Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. National Institute for Health and Clinical Excellence National Collaborating Centre for Primary Care Obesity: full guidance final version. 2006; 12:1-189.
- Miller K, Höller E, Hell E. Intragastric stimulation (IGS) for treatment of morbid obesity. *Zentralbl Chir.* 2002; 127(12):1049-54.
- Milone L, Strong V, Gagner M. Laparoscopic sleeve gastrectomy is superior to endoscopic intragastric balloon as a first stage procedure for superobese patients (BMI > or = 50). *Obes Surg.* 2005; 15(5):612-7.
- Moreno C, Closset J, Dugardeyn S, Baréa M, Mehdi A, Collignon *et al.* Transoral gastroplasty is safe, feasible, and induces significant weight loss in morbidly obese patients: results of the second human pilot study. *Endoscopy.* 2008; 40(5):406-13.
- Moura EGH, Orso IRB, Martins BC, Lopes GS, Oliveira SL, Galvão-Neto M, Mancini MC, Santo MA, Sakai P, Ramos AC, Garrido-Junior AB, Halpern A, Ceccanello I. Improvement of insulin resistance and reduction of cardiovascular risk among obese patients with type 2 diabetes with the duodenojejunal bypass liner. *Obes Surg.* 2011; 21:941-7.
- Moura EGHM, Martins BC, Lopes GS, Orso IRB, Oliveira SL, Mancini MC, Galvão Neto MP, Santo MA, Sakai P, Ceccanello I. Six months results of the duodenal-jejunal bypass liner for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *J Gastroint Dig Syst* 2011;2.
- Moura EGH, Martins BC, Lopes GS, Orso IR, Oliveira SL, Galvão Neto M *et al.* Metabolic Improvements in obese type 2 diabetes subjects implanted for 1 year with an endoscopically deployed duodenal-jejunal bypass liner. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(2). DOI: 10.1089/dia.2011.0152.
- Owens TM. Morbid obesity: the disease and comorbidities. *Critical Care Nursing Clinics of North America.* 2011;23(3):271-86.

Quarterly. 2003; 26(2):162-5.

Rodriguez-Grunert L, Neto MPG, Alamo M, Ramos AC, Baez PB, Tarnoff M. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis.* 2008; 4(1):55-9.

Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone *et al.* The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006; 244(5):741-9.

Sallet JA, Marchesini JB, Paiva DS, Komoto K, Pizani CE, Ribeiro M *et al.* Brazilian multicenter study of the intragastric balloon. *Obes Surg.* 2004; 14(7):991-8.

Sanmiguel CP, Haddad W, Aviv R, Cunneen AS, Phillips EH, KapellaWet *et al.* The TANTALUS system for obesity: effect on gastric emptying of solids and ghrelin plasma levels. *Obes Surg.* 2007; 17(1):1503-9.

Schauer P, Chand B, Brethauer S. New applications for endoscopy: the emerging field of endoluminal and transgastric surgery. *Surg Endosc.* 2007; 21:347-56.

Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Hameeteman W, Koek GH, Janssen IM *et al.* A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier™ gastrointestinal liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg.* 2010; 251(2):236-43.

Tarnoff M, Rodriguez-Grunet L, Escalona A, Ramos AC, Galvão Neto MP, Alamo M *et al.* Open label, prospective, randomized controlled trial of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve versus low calorie diet for pre-operative weight loss in bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2009; 23(3):650-6.

Tarnoff M, Shikora S, Lembo A, Gersin K. Chronic *in vivo* experience with an endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve in a porcine model. *Surg Endosc.* 2008a; 22(4):1023-8.

van de Weijgert EJ, Ruseler CH, Elte JW. Long-term follow-up after gastric surgery for morbid obesity: Preoperative weight loss improves the long term control of morbid obesity after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg.* 1999; 9(5):426-32.

Topazian M, Camilleri M, De La Mora-Levy J, Enders FB, Foxx-Orenstein AE, Levy MJ, Nehra V, Talley NJ. Endoscopic ultrasound-guided gastric botulinum toxin injections in obese subjects: a pilot study. *Obes Surg.* 2008 Apr;18(4):401-7.

Wahlen CH, Bastens B, Herve J, Malmendier C, Dallemagne B, Jehaes *et al.* The BioEnterics Intragastric Balloon (BIB): how to use it. *Obes Surg.* 2001; 11(4):524-7.

Weiner R, Gutberlet H, Bockhorn H. Preparation of extremely obese patients for laparoscopic gastric banding by gastric-balloon therapy. *Obes Surg.* 1999; 9(3):261-4.

Tratamento Endoscópico das Complicações da Cirurgia da Obesidade

Joseemberg Marins Campos, Cinthia Barbosa de Andrade e Flávio Coelho Ferreira

Introdução

É crescente o número de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (CB) por diferentes técnicas em todo o mundo. Especificamente no Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), são realizados cerca de 7 mil procedimentos por ano. Para a adequada compreensão das repercussões clínicas da CB e de suas possíveis complicações, é necessário que médicos de diferentes especialidades, como clínicos, endoscopistas, cirurgiões e endocrinologistas saibam identificar os aspectos endoscópicos da anatomia cirúrgica modificada, facilitando o tratamento das complicações que podem surgir após as seguintes técnicas: banda gástrica ajustável (BGA), *bypass* gástrico em Y-de-Roux (BGYR) e gastrectomia vertical (GV).

A cirurgia bariátrica apresenta boa custo-efetividade, comprovada em razão da redução de algumas condições, como câncer, número de consultas e prescrições médicas para controle das comorbidades, além da diminuição de custos com medicamentos para doenças crônicas, tais como distúrbio cardiovascular e diabetes. O resultado final é a real melhora da qualidade de vida. Todavia, a cirurgia da obesidade não é isenta de complicações e a indicação deve ser criteriosa.

A endoscopia bariátrica (EB) tem sido definida pelos autores como a interface de endoscopia terapêutica avançada com a cirurgia bariátrica, particularmente sua ligação com o tratamento das complicações de forma minimamente invasiva. Este é um campo

relativamente novo, mesmo para os endoscopistas mais experientes.

Objetiva-se neste capítulo apresentar as principais complicações pós-operatórias, com ênfase na participação do endoscopista no diagnóstico e tratamento das eventuais situações que necessitem de uma terapêutica menos invasiva, a curto prazo e em caráter ambulatorial.

Complicações da gastrectomia vertical

► Estenose em gastrectomia vertical

A etiologia pode ser decorrente de isquemia da bolsa gástrica, retração cicatricial ou associação a fistula na linha de grampeamento próximo à junção esofagogástrica. Os sintomas mais comuns são disfagia, náuseas, vômitos, salivação, regurgitação e quadro obstrutivo durante a transição da dieta líquida para sólida, além de queixas de refluxo gastresofágico e pirose (Figura 90.1).

A endoscopia digestiva alta (EDA) é o melhor meio diagnóstico, sendo capaz de identificar a redução do lúmen gástrico e a dificuldade ou impossibilidade da passagem do endoscópio padrão (9,8 mm). O tratamento pode ser realizado mediante dilatação com balão pneumático associado ou não a estenostomia, procedimento no qual são realizadas incisões longitudinais com *keedle-knife*, em 3 ou 4 quadrantes. Em geral, uma sessão é suficiente, mas os casos recorrentes podem necessitar de outras sessões. Nos casos de insucesso da técnica e persistência dos sintomas obstrutivos, indica-se tratamento cirúrgico como conversão para BGYR ou, raramente, gastrectomia total.

► Fístula gástrica em gastrectomia vertical

É uma das complicações mais temida devido à maior dificuldade terapêutica em relação ao BGYR. As causas que levam ao aparecimento de fistula são estenose gástrica, comprometimento da irrigação do ângulo de His, trombose ou inflamação local e deiscência da linha de sutura ou grampeamento, além da presença constante de estenose distal e hipertensão intraluminal (Figura 90.2).

A dilatação endoscópica com balão de 30 mm, a colocação de prótese endoscópica e a septotomia gástrica promovem a cura ou o controle da fistula após GV de forma

rápida e com menor morbi-mortalidade. Cada técnica endoscópica deve ser aplicada no momento mais adequado de pós-operatório, sendo mais indicado o uso de prótese nos primeiros 45 dias de ocorrência da fistula, deixando a septotomia exclusiva para a fase crônica (após esse período). A dilatação com balão tem sido aplicada na fase intermediária ou associada à estenostomia (Tabela 90.1).

Complicações do bypass gástrico em Y-de-Roux

► Hemorragia digestiva

Pode surgir na linha de grampeamento ou na anastomose, manifestando-se habitualmente por meio de melena, enterorragia ou hematêmese. Na maioria dos casos, a hemorragia é autolimitada, sendo indicada a suspensão de qualquer anticoagulante. Caso o sangramento seja persistente, é possível a realização de endoscopia terapêutica para hemostasia, com o cuidado de utilizar pouca insuflação e movimentos suaves para evitar trauma na anastomose e eventual perfuração, principalmente nos casos de sangramento precoce por friabilidade (Figura 90.3).

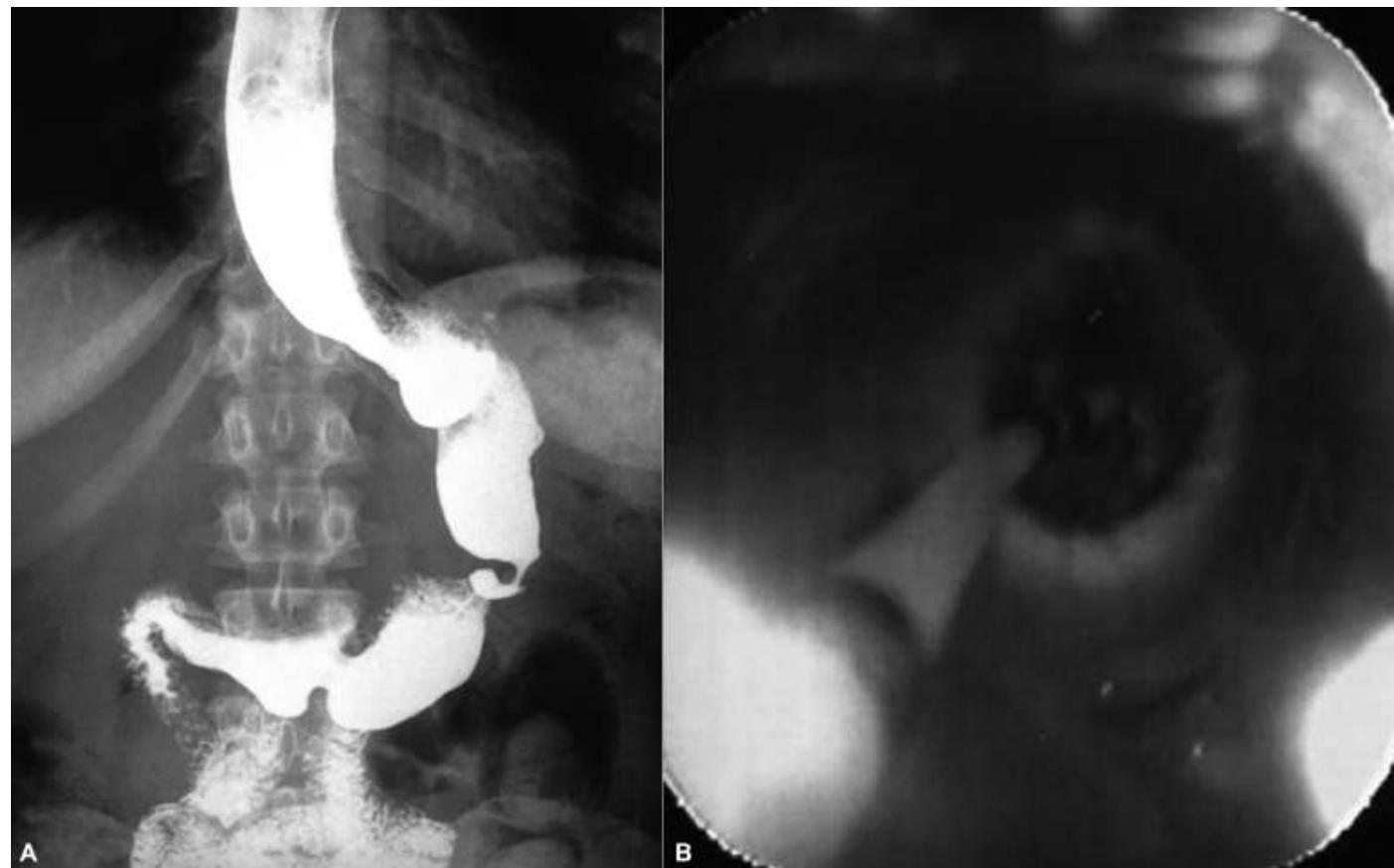


Figura 90.1 A. Raios X contrastados de estenose em gastrectomia vertical. B. Imagen endoscópica de balão de 30 mm insuflado.

► Impactação alimentar

O principal fator determinante é a presença do anel associado a erro alimentar. O quadro clínico pode envolver náuseas, vômitos, dor retroesternal, desconforto epigástrico, regurgitação e sialorreia. O exame endoscópico visualiza corpo estranho impactado na região do anel ou anastomose gastrojejunal (Figura 90.4), sendo que o melhor tratamento é remoção dos resíduos com auxílio de instrumentos endoscópicos, tais como pinça de corpo estranho ou cesta. É aconselhável que se utilize sedação mínima durante o procedimento em razão do risco de broncoaspiração de resíduo gástrico. Em caso de maior dificuldade do manuseio da via respiratória, outra opção seria a realização de intubação orotraqueal.

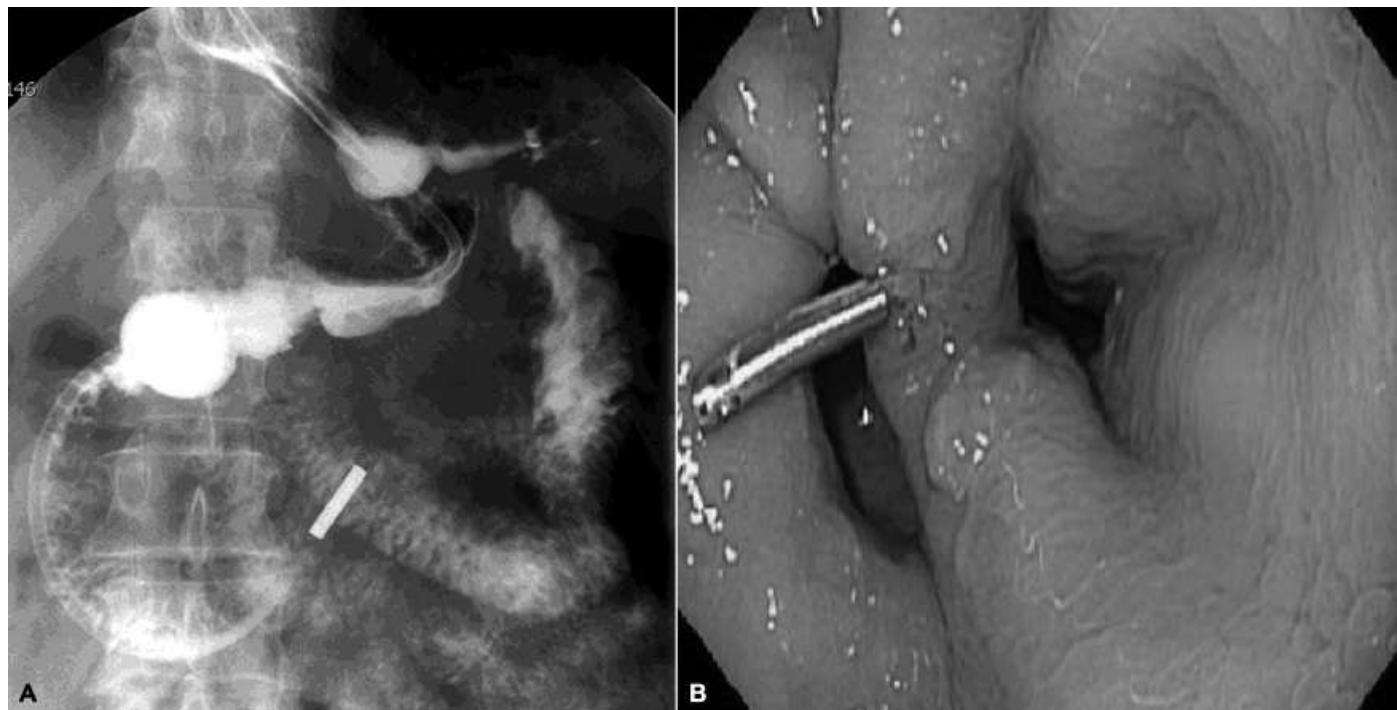


Figura 90.2 A. Raios X contrastados de fistula em gastrectomia vertical. B. Imagen endoscópica de orificio fistuloso e clipe (procedimento prévio).

► Úlcera marginal

A úlcera é definida como uma lesão com fundo fibrinoso, de tamanho e profundidade variável, situada geralmente no lado da pequena curvatura gástrica.

Tabela 90.1 Estágios da fistula de gastrectomia vertical.

Fase	Tempo (semanas)	Indicação
Aguda	< 1	<i>Stent</i>
Precoce	1 a 6	<i>Stent + dilatação com balão + Septotomia (?)</i>
Tardia	6 a 12	<i>Septotomia + dilatação com balão/Stent (?)</i>
Crônica	> 12	<i>Septotomia + dilatação com balão</i>

Existem fatores associados ao surgimento da úlcera no pós-operatório precoce ou tardio, por exemplo, utilização de fios de sutura não absorvíveis, isquemia local, aumento da acidez gástrica, infecção pelo *Helicobacter pylori*, uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), uso de tabaco, deiscência da linha de grampos e fistula gastrogástrica. Os sintomas mais comuns são dor epigástrica ou abdominal difusa, disfagia e até hemorragia gástrica. O tratamento principal é realizado com inibidor de bomba de prótons (IBP) e sucralfato. O diagnóstico e o controle após o tratamento devem ser realizados por meio de EDA, considerando a pesquisa de *H. pylori*.

► Estenose de anastomose

É uma complicação que ocorre geralmente 1 mês após a operação e classifica-se como precoce ou tardia.

De etiologia multifatorial, úlcera, refluxo, presença de fio de sutura, retração cicatricial ou uma técnica inadequada podem contribuir para o aparecimento da estenose. O diagnóstico apresenta sintomas obstrutivos como disfagia, náuseas, vômitos e dor abdominal, devendo ser confirmado por EDA, que evidenciará uma anastomose inferior a 10 mm de diâmetro (calibre do endoscópio padrão). O tratamento pode ser realizado por endoscopia com dilatação com balão ou por dilatação com sondas termoplásticas (velas de Savary-Gilliard), sendo considerado eficaz e seguro.

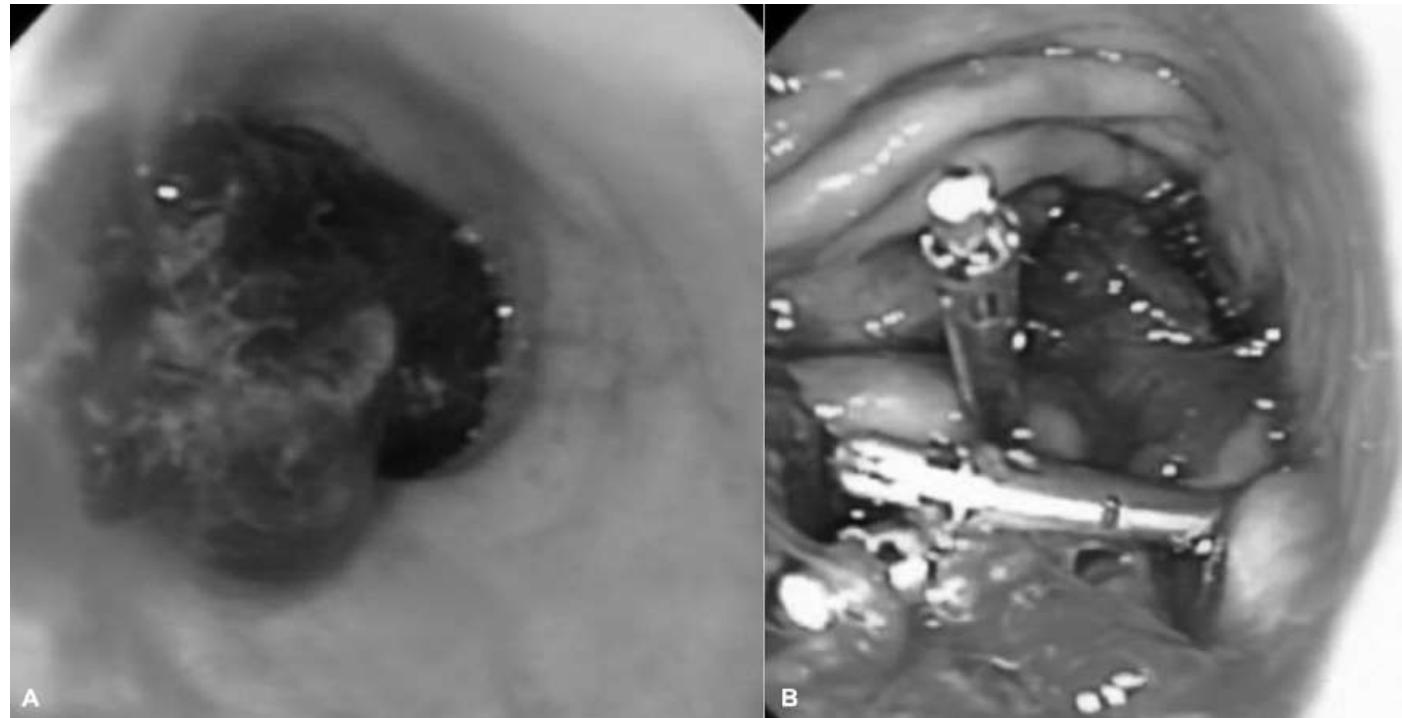


Figura 90.3 A. Imagem endoscópica de coágulos no esôfago e pouch devido ao sangramento em pós-operatório imediato. B. Hemostasia com clipe na anastomose gastrojejunal.

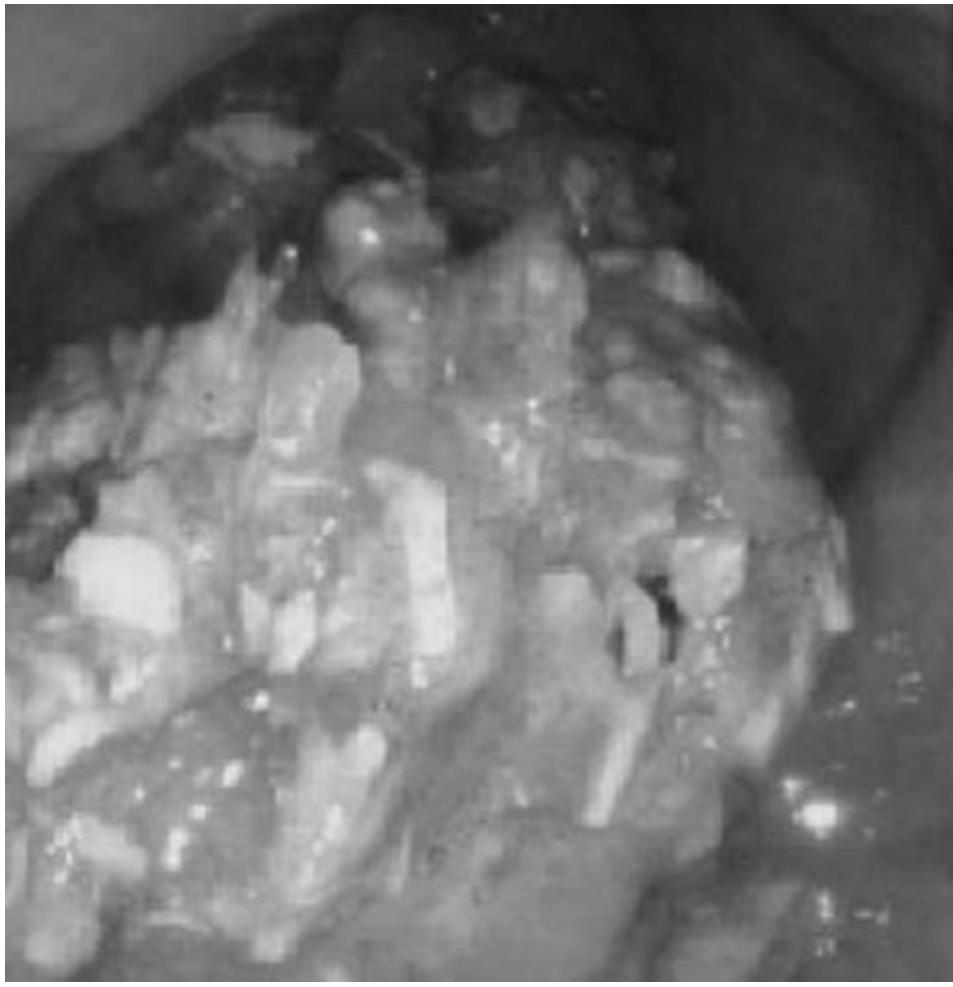


Figura 90.4 Imagem endoscópica de impactação alimentar no *pouch*.

Em uma revisão da literatura realizada por nosso grupo visando à análise dos resultados da dilatação endoscópica em pacientes com estenose, foram encontrados 23 estudos publicados entre 1998 e 2010, avaliando 760 pacientes, que foram submetidos a 1.298 sessões de dilatação. O balão endoscópico (TTS, do inglês, *through the scope*) foi usado na maioria dos casos e o dilatador de Savary (Figura 90.5) foi aplicado em apenas 8,7%. A taxa de sucesso foi maior que 98%, sendo necessária reoperação para reconfecção da anastomose em apenas 15 pacientes, o que comprova a segurança e eficácia do tratamento endoscópico. Houve uma taxa de 2,5% de complicações, sendo a perfuração a principal ocorrência.

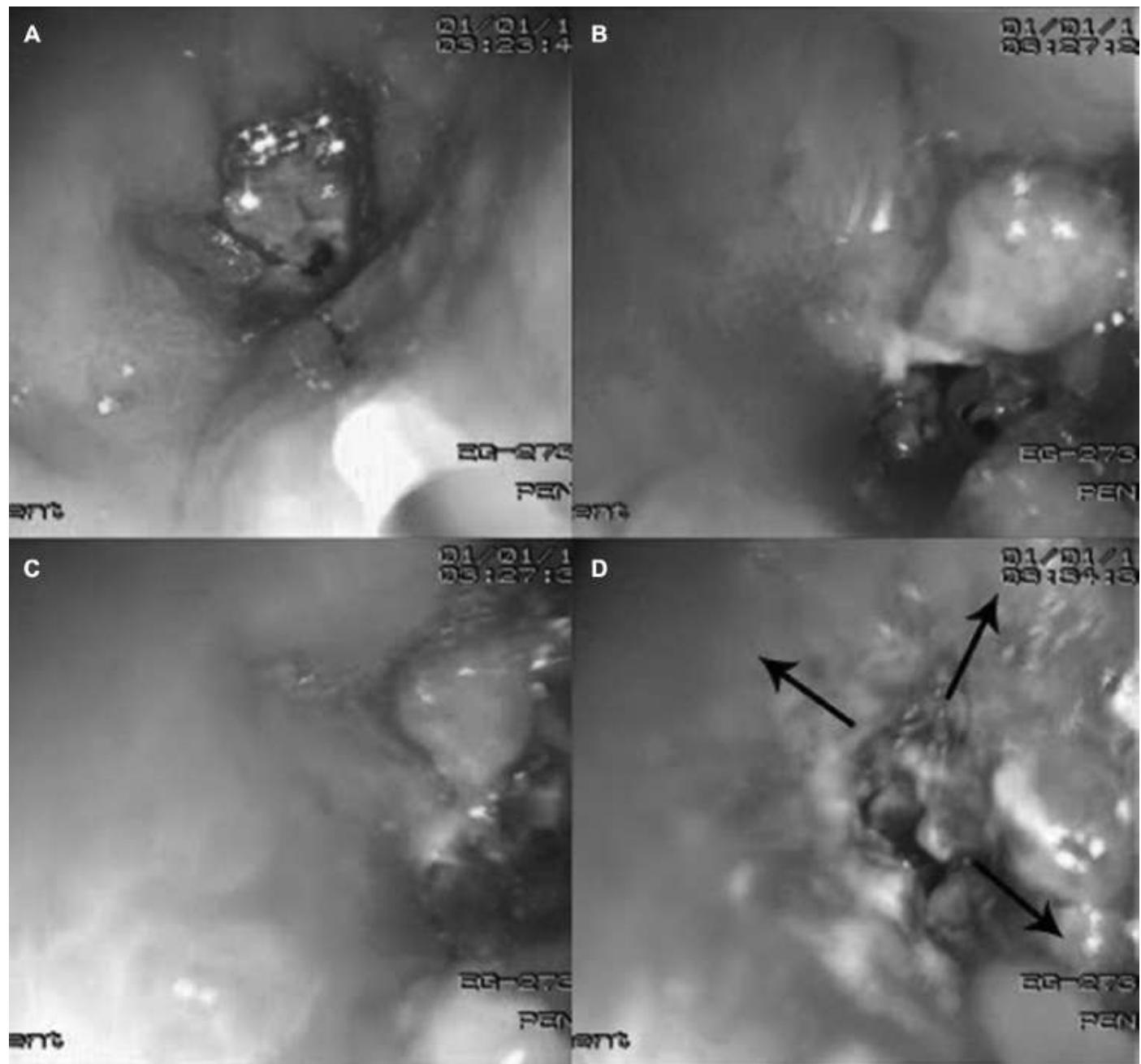


Figura 90.5 Imagens endoscópicas de septotomia. A. Estenose e cateter tipo estilete. B e C. Realização de septotomia. D. Imagem pós septotomia.

► Reganho de peso

Os mecanismos que levam ao reganho ou a perda de peso insuficiente são incertos, mas fatores como ingestão calórica abusiva, sedentarismo, fatores metabólicos, mudanças hormonais, alteração anatômica da operação, fistula gastrogástrica, perda da função do anel restritivo (quando presente), dilatação do *pouch* gástrico e dilatação da

anastomose gastrojejunal podem ter influência.

A administração de gás de argônio é realizada por via endoscópica sem contato, no qual a energia de radiofrequência é aplicada ao tecido por meio do gás ionizado via corrente elétrica, definida como plasma. A profundidade da penetração é de 1 a 3 mm (até a lâmina própria), embora alguns estudos evidenciem que quanto maior a intensidade, maior será a profundidade da lesão, chegando eventualmente à muscular da mucosa.

Em paciente submetido previamente a BGYR, argônio é aplicado na anastomose gastrojejunal, promovendo progressivamente a redução do diâmetro, levando a uma “estenose” no local da aplicação e, consequentemente, ao retardamento no esvaziamento gástrico, à saciedade precoce e à redução do peso corporal.

► Coledocolitíase

A prevalência de doença calculosa da via biliar está associada à obesidade e principalmente à variação ponderal, podendo ocorrer colelitíase e eventualmente coledocolitíase após CB. A terapêutica pode ser por cirurgia e/ou endoscopia. Todavia, quando ocorre após BGYR, o tratamento tem sido combinado, sendo realizada uma colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) por acesso transgástrico preferencialmente laparoscópico.

Durante o ato cirúrgico, é realizada uma incisão na parede anterior do estômago excluso para permitir a passagem do duodenoscópio através de um trocarte de 15 mm na parede abdominal. Em seguida, o endoscópio atinge o duodeno e permite a manipulação da papila duodenal, o que torna possível a execução de um procedimento semelhante ao convencional por via oral (VO).

Assim, o acesso convencional à papila duodenal maior é mais difícil depois de BGYR, devido à tortuosidade do jejunum. Por isso, CPRE com uma enteroscopia duplo balão tem sido relatada com uma taxa de sucesso de canulação biliar de aproximadamente 60%.

► Fístula gástrica em bypass gástrico em Y-de-Roux

Tem origem na deiscência da anastomose gastrojejunal ou da linha de grampeamento,

particularmente no ângulo de His, criando uma comunicação anormal entre o trato digestivo e outras regiões (Figura 90.6).



Figura 90.6 Imagem endoscópica de fistula no ângulo de His. A. Orifício fistuloso. B Área estenosada. C. Septo (septotomia prévia).

Atualmente, tem sido indicada EDA nos primeiros dias após uma cirurgia bariátrica cujo paciente apresente fistula gástrica e necessite de terapêutica endoscópica. Habitualmente, podem-se identificar os seguintes achados endoscópicos:

- Orifício interno no ângulo de His ou na anastomose gastrojejunal
- Orifício interno na lateral e no meio da bolsa gástrica
- Passagem do aparelho através do orifício para a cavidade perigástrica
- Septo entre cavidade e bolsa gástrica
- Presença de dreno na cavidade ou na bolsa gástrica
- Estenose gástrica distal
- Fios e/ou pus na cavidade ou no orifício da fistula.

A Tabela 90.2 apresenta os quadros clínico e laboratorial dos pacientes com fistula após BGYR.

Quando o diâmetro do *pouch* é menor que o do esôfago, há elevação da pressão intragástrica favorecendo a persistência da fistula. Esse estreitamento gástrico decorre de grampeamento próximo ao ângulo de His, que deve ser tratado por “ampliação” do *pouch* por meio das seguintes manobras: dilatação com balão de 30 mm, colocação de prótese autoexpansível ou secção do septo – procedimento este que tem os mesmos princípios da diverticulotomia de Zenker.

► Fístula gastrogástrica em bypass gástrico em Y-de-Roux

É uma comunicação anormal entre a bolsa gástrica e o estômago excluso, habitualmente crônica e que pode causar perda da restrição gástrica, redução ponderal inadequada, além de alterações secundárias a úlcera marginal, tais como sangramento, perfuração ou estenose.

A sutura endoscópica tem sido realizada como alternativa à terapêutica cirúrgica ou em associação à condução clínica, porém a secção da fistula gastrogástrica (FGG) por via laparoscópica parece ser uma abordagem mais adequada, embora somente deva ser indicada para os pacientes sintomáticos, considerando a existência de maior morbidade que a cirurgia bariátrica primária. As técnicas endoscópicas solucionam apenas os casos agudos.

Tabela 90.2 Quadro clínico e laboratorial dos pacientes com fistula após BGYR.

Alterações locais	Alterações sistêmicas
Desconforto abdominal	Taquicardia e taquipneia
Saída de saliva ou secreção de odor fétido pelo dreno abdominal	Mal-estar inespecífico
Dor abdominal súbita logo após a ingestão de líquidos	Febre e/ou calafrio
Dor no ombro ou no dorso	Desidratação e distúrbio hidreletrolítico
Dor abdominal difusa	Diminuição da diurese
Abscesso abdominal tardio	Tosse e desconforto respiratório

	Queda do estado geral
	Insuficiência respiratória, renal ou circulatória
	Choque séptico
	Leucocitose (> 11.000 leucócitos/mm ³)
Distensão abdominal	Desvio à esquerda
	Hemoconcentração
	Alterações eletrolíticas e de função renal
	Alterações das enzimas hepáticas
	Aumento de PCR e acidose metabólica

BGYR: bypass gástrico em Y-de-Roux; PCR: proteína C reativa.

► Fístula gastrobrônquica em bypass gástrico em Y-de-Roux e gastrectomia vertical

É uma complicação grave e rara que ocorre após qualquer cirurgia no abdome superior, sendo nos últimos anos diagnosticada no pós-operatório da CB, havendo comunicação do estômago (*pouch*) com os brônquios, que habitualmente ocorre pulmão esquerdo; apresenta ainda difícil diagnóstico, necessitando de elevado grau de suspeição clínica e conhecimento dos tipos de CB pelo pneumologista ou cirurgião torácico, especialistas frequentemente consultados neste tipo de complicação.

A etiopatogenia da fistula gastrobrônquica (FGB) deve-se a estenose na bolsa gástrica, abscesso subfrênico recidivante mal drenado, uso de dreno pequeno sem aspiração, retirada precoce do dreno sem controle radiológico, além da fistula gástrica crônica recidivante.

O tratamento endoscópico é uma intervenção minimamente invasiva e eficaz, baseado no tipo de CB. A princípio o tratamento de ambos é a correção da estenose gástrica distal, considerada a principal causa da persistência da fistula. Os demais tratamentos seguem na Tabela 90.3 e na Figura 90.7.

Assim, frente à infecção respiratória persistente em pós-operatório precoce ou tardio, deve-se proceder sem demora à avaliação por meio de exames de imagem e por

via endoscópica visando ao diagnóstico e ao planejamento terapêutico de uma possível fistula a partir do estômago operado.

Tabela 90.3 Tratamento endoscópico da FGB.

BGYR	GV
Sem anel – Dilatação com balão de 20 mm durante 3 min	Com ou sem anel – Dilatação com balão de 30 mm
Com anel – Dilatação com balão de 30 mm com duração variando entre 5 e 30 min	Com ou sem anel – Estenostomia seguida de dilatação com balão de 30 mm
Com ou sem anel – Estenostomia seguida de dilatação com balão até 30 mm	Secção do septo com faca endoscópica seguida de dilatação com balão de 30 mm, permitindo a drenagem interna do abscesso
Secção do septo com faca endoscópica seguida de dilatação com balão de 30 mm, permitindo a drenagem interna do abscesso	Colocação de prótese plástica autoexpansível
Colocação de prótese plástica autoexpansível	

FGB: fistula gastrobrônquica; BGYR: bypass gástrico em Y-de-Roux; GV: gastrectomia vertical.

► Complicações do anel

Atualmente, o anel tem sido pouco empregado, mas já existem pacientes com essa prótese necessitando de tratamento quando evoluem com algumas complicações.

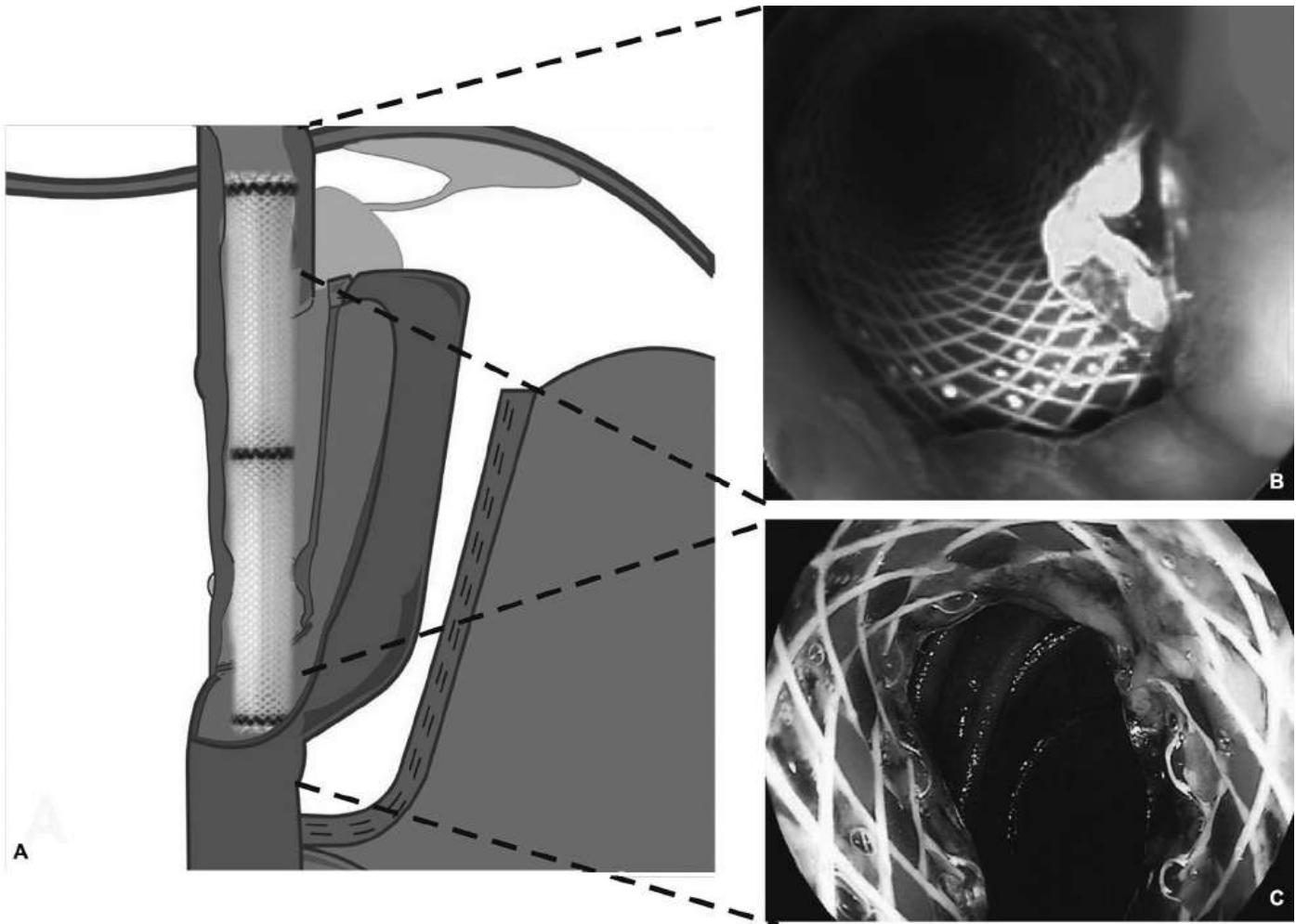


Figura 90.7 A. Esquema. B e C. Achados endoscópicos de prótese plástica posicionada para o tratamento de fistula pós-BGYR.

A terapêutica endoscópica tem sido um dos principais métodos para resolução de possíveis alterações do anel, conforme descrito a seguir.

► Erosão intragástrica de anel

No exame endoscópico é visualizado o anel no lúmen do estômago, entre as pregas gástricas na área de compressão extrínseca (Figura 90.8). Na fase precoce, identifica-se apenas uma úlcera na área da erosão, sendo necessária a prescrição de IBP até a completa erosão do anel.

Durante o diagnóstico geralmente é realizada a remoção do anel, muitas vezes factível com uso de endoscópio padrão, realizando a secção com pinça-tesoura ou cortador de banda gástrica ajustável, seguido de remoção com pinça de corpo estranho

ou alça de polipectomia.

► Deslizamento de anel

O deslizamento (parcial ou total) do anel apresenta sintomas obstrutivos como vômito, eructação, perda de peso, desidratação e até desnutrição. Pode ser diagnosticado por raios X contrastados e EDA que visualiza estase de alimentos e convergências das pregas causadas pela obstrução da alça jejunal logo abaixo da anastomose.

Até o presente momento, nosso grupo possui 39 pacientes submetidos à remoção endoscópica de anel mediante colocação da prótese plástica autoexpansível, com média de permanência de 16 dias. Após a remoção do anel, é necessário realizar uma ou mais sessões de dilatação endoscópica com balão.



Figura 90.8 Imagem endoscópica de erosão intragástrica de anel.

► Intolerância alimentar com ou sem estenose de anel

Os sintomas podem ser semelhantes aos da estenose com disfagia, intolerância a alimentos sólidos, vômitos pós-prandiais e, em uma fase mais tardia, perda excessiva de peso, desidratação e desnutrição. Após a submissão ao exame de EDA, no quadro inicial, o resultado pode ser normal ou demonstrar fundo gástrico residual, com retenção alimentar. Em uma fase mais tardia, é possível visualizar esofagite de refluxo, dilatação do esôfago e do *pouch*, estase alimentar, porém, com anel bem posicionado, permitindo a progressão do endoscópio, algumas vezes, de forma mais justa na área do anel (Figura 90.9).

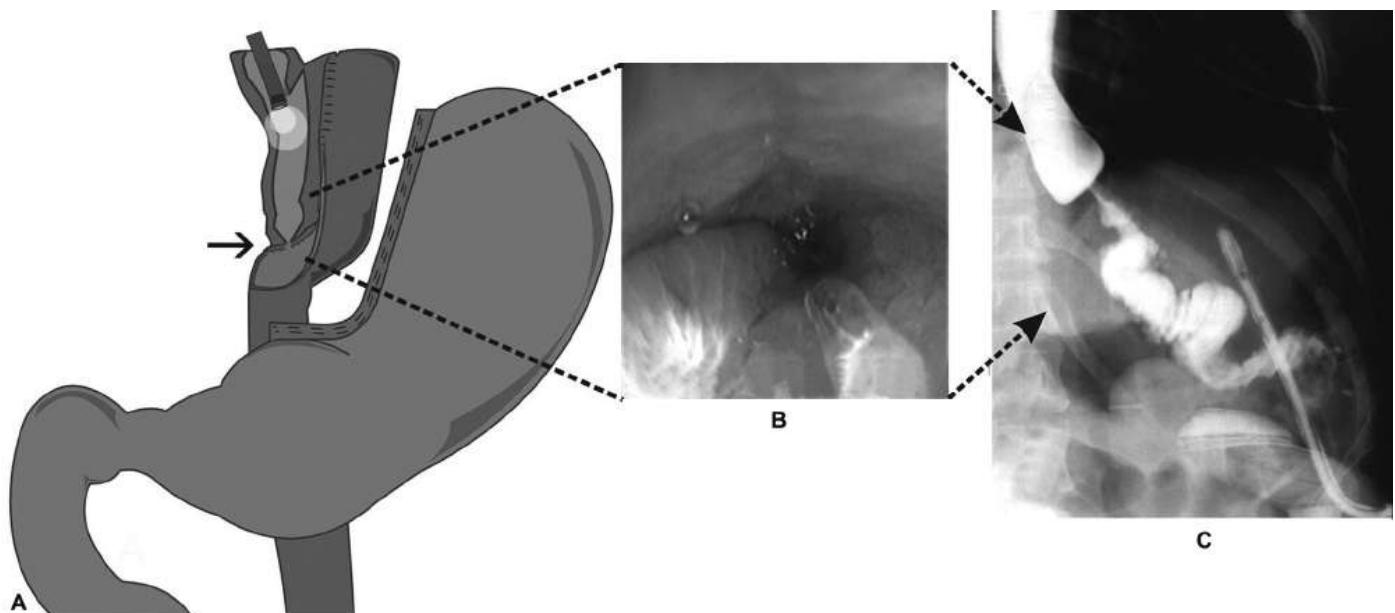


Figura 90.9 A. Esquema. B. Imagem endoscópica. C. Raios X contrastados de estenose de anastomose gastrojejunal.

Todavia, há um grupo de pacientes em que não existe estenose e permite a passagem de endoscópio padrão de 9,8 mm de diâmetro através da região do anel. Apesar disso, ocorre quadro exuberante de disfagia e vômitos, caracterizando intolerância alimentar.

A dilatação endoscópica com balão surgiu como uma opção minimamente invasiva, com altas taxas de sucesso; mais de 96% dos pacientes relatam resolução completa ou parcial dos sintomas com baixa morbidade e sem mortalidade, além dos baixos índices de reganho de peso.

Os diagnósticos e condutas endoscópicas estão resumidos na Tabela 90.4.

Complicações de banda gástrica ajustável

► Deslizamento de banda gástrica ajustável

É o deslocamento da prótese na parede gástrica anterior ou posterior, causando dilatação da porca localizada acima da banda, o que pode causar náuseas, vômitos, desidratação, halitose, perda de peso excessiva, pirose intensa, dor abdominal e, raramente, evoluir para infecção intra-abdominal e sepse.

Para confirmação do diagnóstico é realizada EDA que mostra uma forma sacular com estase alimentar acima da compressão causada pela banda. À retrovisão, observam-se retração da mucosa no local do deslizamento e pregas exuberantes, edemaciadas; ressalta-se que há dificuldade na passagem do aparelho até a região antral.

Para alívio temporário dos sintomas obstrutivos é realizada uma manobra através do exame endoscópico, que consiste na hiperinsuflação no nível do corpo gástrico, em posição abaixo da compressão extrínseca, podendo resultar no reposicionamento da banda à situação habitual. Tal manobra não modifica a indicação da cirurgia para a retirada da banda e cura da migração.

Tabela 90.4 Diagnósticos e condutas via endoscópica.

Diagnóstico	Terapêutica endoscópica
Intolerância alimentar (anel)	Dilatação com balão TTS
Impactação alimentar	Remoção de corpo estranho
Estenose de anastomose gastrojejunal (AGJ)	Dilatação com balão TTS
Estenose de AGJ/estenose gástrica (anel)	Dilatação com balão 30 mm
Estenose de AGJ – recidiva	Estenostomia/septotomia
Deslizamento de anel	Dilatação balão 30 mm ou Implante de prótese
Erosão intragástrica de anel ou BGA	Remoção de anel ou BGA
Deslizamento de BGA	Hiperinsuflação gástrica (temporário)
	Dilatação com balão 30 mm

Fístula gástrica	Estenotomia/septotomia Prótese autoexpansível
Abscesso perigástrico/fístula gástrica	Drenagem de abscesso perigástrico
AGJ ampla + reganho de peso	Aplicação de argônio na anastomose
Bolsa gástrica ampla + reganho de peso	Sutura endoscópica
Coledocolitíase	CPRE transgástrica

BGA: banda gástrica ajustável; CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; TT *through the scope*.

► Erosão de banda gástrica ajustável

A erosão intragástrica de banda é a complicação mais comum, ocorrendo em menos de 2% dos casos. O paciente com essa complicação pode evoluir na forma assintomática ou apresentar diversos sintomas como reganho de peso, dor epigástrica, infecção do portal, disfagia, febre, dor abdominal, hemorragia e obstrução. O diagnóstico é feito com exame radiológico e confirmado com EDA que mostra um segmento da banda gástrica no lúmen do estômago.

Caso a banda apresente-se totalmente ou parcialmente migrada (maior que 50% de sua circunferência), a remoção por via endoscópica é o meio mais apropriado, seguro e eficaz, devendo ser realizado por profissionais especializados e com materiais adequados para realização do procedimento, tais como o cortador de banda gástrica e pinça tipo tesoura.

Os sintomas e diagnósticos endoscópicos da banda gástrica estão na Tabela 90.5.

Considerações finais

- O exame endoscópico é essencial na definição de conduta em pacientes bariátricos
- No pós-operatório, é importante o conhecimento dos achados endoscópicos normais para que seja possível realizar uma adequada correlação anatomoendoscópica à sintomatologia
- A presença de sintomatologia abdominal, mesmo inespecífica, indica a realização de EDA em pacientes operados

Tabela 90.5 Sintomas e possíveis diagnósticos das complicações da banda gástrica.

Sintomas	Possíveis diagnósticos
	Sangramento digestivo oculto ou manifesto
	Impactação alimentar, colelitíase
	Deslizamento de banda gástrica
	Banda hiperinflada
	Erosão de banda
Sintomas obstrutivos (vômitos – disfagia)	Úlcera marginal
	Estenose de anastomose
	Estenose/deslizamento de anel
	Erosão de anel
	Aderências/bridas
	Hérnia interna
	Síndrome de <i>dumping</i>
	Úlcera marginal
Sangramento digestivo oculto ou manifesto	Erosão de banda
	Erosão de anel
	Esofagite erosiva
	Úlcera marginal
	Colelitíase
Dor abdominal	Hérnia interna
	Erosão de banda/anel
	Outros
	Fístula gastrogástrica
Perda inadequada/reobtenção de peso	Anastomose dilatada
	Erosão de anel
	Alça alimentar curta

- A estenose na GV necessita de algumas sessões de dilatação e estenostomia para minimizar os sintomas, caso contrário outras alternativas devem ser aplicadas
- Deslizamento de anel na BGYR é habitualmente tratado por cirurgia, mas a dilatação endoscópica com balão de 30 mm é um método menos invasivo
- A estenose de anastomose gastrojejunal pode ser tratada por dilatação com balão
- A fistula gástrica tem várias alternativas terapêuticas, sendo o tratamento da estenose distal (por dilatação, estenostomia ou ambas) e a colocação de prótese endoscópica, preferencialmente plásticas, de acordo com recomendação dos autores
- A fistula gastrobrônquica em BGYR e GV possui alternativas terapêuticas endoscópicas como a dilatação com balão, estenostomia e colocação de prótese plástica
- A migração de BGA e de anel em BGYR pode ser tratada por endoscopia com baixa morbidade e alta eficácia
- O deslizamento de BGA pode ser diagnosticado pela EDA, porém o tratamento cirúrgico se impõe.

Bibliografia recomendada

- Attilla Csendes *et al.* Late marginal ulcers after gastric bypass for morbid obesity. Clinical and Endoscopic Finding and Response to Treatment. *Obes Surg* 2011.
- Bakhos C, Alkhoury F, Kyriakides T, Reinhold R, Nadzam G. Early postoperative hemorrhage after open and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2009;19(2):153-7.
- Baretta GAP, Campos JM, Correia SFBM, Marchesini JB, Lima JH, Galvão neto M. Bariatric postoperative fistula: a life-saving endoscopic procedure. *Surgical Endoscopy*. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2014(4):1-8.
- Baretta GAP, Alhinho H, Matias JEF, Marchesini JB, Lima JHF, Empinotti C, Campos JM. Argon plasma coagulation of gastrojejunal anastomosis for weight regain after gastric bypass. *Obesity Surgery*. 2015 Jan; (25): 72-9.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292: 1724-37.
- Campos JM, Evangelista LF, Ferraz AAB *et al.* Treatment of ring slippage after gastric

- bypass: long-term results after endoscopic dilation with an achalasia balloon (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010;72(1):44-49
- Campos JM, Evangelista LF, Neto MP *et al.* Translumenal endoscopic drainage of abdominal abscess due to early migration of adjustable gastric band. *Obes Surg*. 2010;20(2):247-50.
- Campos JM, Galvão Neto MP, Moura EGH. Endoscopia em cirurgia da obesidade. São Paulo: Santos; 2008.
- Campos JM, Galvão Neto MP, Ramos A, Dib R. Endoscopia bariátrica terapêutica. 4 ed ed. São Paulo: Revinter; 2014.
- Campos JM, Mello FS, Ferraz AA *et al.* Endoscopic dilation of gastrojejunal anastomosis after gastric bypass. *Arq Bras Cir Dig* 2012; 25(4):283-89.
- Campos JM, Pereira EF, Evangelista LF *et al.* Gastrobronchial fistula after sleeve gastrectomy and gastric bypass: endoscopic management and prevention. *Obes Surg*. 2011.
- Campos JM, Siqueira LT, Meira MRL. Fístula gastrobrônquica como complicação rara de gastroplastia para obesidade. Relato de dois casos. *J Bras Pneumol* 2007;33(4):475-9.
- Chu YC, Yang CC, Yeh YH, Chen CH, Yueh SK. Double-balloon enteroscopy application in biliary tract disease-its therapeutic and diagnostic functions. *Gastrointest Endosc*. 2008 Sep;68(3):585-91.
- Espinel J, Pinedo E. Stenosis in gastric bypass: Endoscopic management. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4(7):290-5.
- Falcao M, Campos J M, Galvao Neto M, Ramos A, Secchi T, Alves E *et al.* Transgastric endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the management of biliary tract disease after Roux-en-Y gastric bypass treatment for obesity. *Obes Surg*. 2012 Jun;22(6):872-6.
- Faria GR, Preto JR, Costa-Maia J. Gastric bypass is a cost-saving procedure: result from a comprehensive markov model. *Obes Surg*. 2013; 23:460-6.
- Ferraz A, Campos J *et al.* Food intolerance after banded gastric bypass without stenosis: aggressive endoscopic dilation avoids reoperation. *Obes Surg*. 2013.
- Lam ECF, Murariu D, Takahashi E, Park CW, Bueno RS, Lorenzo CSF. Prescription drug cost reduction in native Hawaiians after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Hawai’I Jornal of Medicine & Public Health*. Feb 2013; 72(2):40-3.
- Martins JPC. Fístula gastrogástrica após derivação gástrica em Y de Roux: avaliação da eficácia do tratamento clínico, endoscópico e cirúrgico. Recife. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde) Universidade Federal de Pernambuco; 2012.
- Neto MP, Ramos AC, Campos JM *et al.* Endoscopic removal of eroded adjustable

gastric band: lessons learned after 5 years and 78 cases. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6(4):423-7.

Neto MPG, Campos JM. Comment on: Long term multiple intragastric balloon treatment – a new strategy to treat morbid obese patients refusing surgery: Prospective 6 – year follow – up study. *Surgery For Obesity and Related Diseases*. 2014; 10:307-12.

Nocca D, Frerling V, Gallix B *et al*. Migration of adjustable gastric banding from a cohort study of 4236 patients. *Surg Endosc*. 2005; 19(7):947-50.

Sacks BC, Mattar SG, Qureshi FG *et al*. Incidence of marginal ulcers and the use of absorbable anastomotic sutures in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2(1):11-16.

Stubbs RS, O'Brien I, Jurikova L. What ring size should be used in association with vertical gastric bypass? *Obes Surg*. 2006; 16: 1298-303.

Taddeucci RJ, Madan AK, Ternovits CA, Tichansky DS. Laparoscopic re-operation for band removal after open banded gastric bypass. *Obes Surg*. 2007; 17: 35-8.

Wang BCM, Wong ES, Alfonso-Cristancho R, He H, Flum DR, Alterburn DE, Garissc LP, Sullivan SD. Cost-effectiveness of bariatric surgical procedures for the treatment of severe obesity. *Eur J Health Econ*. Published online 2013.

Zundel N, Hernandez JD, Neto MG, Campos J. Strictures after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20:3.



Tópicos Atuais e Perspectivas

PARTE 8

Capítulo 91 | Nutrigenômica na Obesidade

Capítulo 92 | Papel da Metabolômica na Obesidade e Doenças Associadas

Capítulo 93 | Xenobióticos na Gênese da Obesidade

Capítulo 94 | Ritmos Circadianos e Obesidade

Capítulo 95 | Flora Intestinal e Obesidade

Capítulo 96 | Perspectivas do Tratamento Farmacológico da Obesidade

Capítulo 97 | Relevância da Melatonina na Regulação do Metabolismo Energético e do Peso Corpóreo

Capítulo 98 | Aspectos Jurídicos da Obesidade

Nutrigenômica na Obesidade

Eliane Lopes Rosado

Introdução

A obesidade é uma doença multifatorial considerada epidemia global. No Brasil, a Pesquisa de Orçamentos Familiares publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010) confirma o aumento dos casos de sobrepeso e obesidade comparando os inquéritos populacionais realizados nos anos de 1974-1975 e 2008-2009. Nos 34 anos decorridos, a prevalência de obesidade aumentou em mais de quatro vezes entre os homens (de 2,8 para 12,4%) e em mais de duas vezes entre as mulheres (de 8,0 para 16,9%). Esta doença é considerada um grave problema de saúde pública por estar associada à gênese de outras doenças crônicas não transmissíveis, tais como as cardiovasculares, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), alguns tipos de câncer etc.

Considerando a epidemia mundial de obesidade e de outras doenças crônicas, as investigações sobre a arquitetura genética e a relação dieta-doença são particularmente relevantes na atualidade. Desde os estudos com gêmeos se tem demonstrado que a composição genética desempenha papel importante em grande variedade de fenótipos alimentares tais como a ingestão calórica e de macronutrientes, padrões alimentares e ingestão de grupos alimentares específicos.

O ponto de equilíbrio para o peso corporal tem sido extensivamente estudado, e discute-se que a sua estabilização resulta de uma série de contribuintes, representados por predisposição genética do indivíduo, em interação com fatores ambientais e socioeconômicos, tais como dieta e estilo de vida. Neste sentido, alguns genes ou variantes genéticos podem contribuir para a suscetibilidade individual para o ganho de peso em ambientes específicos. Desta maneira, tecnologias de nutrigenômica podem ajudar a delinear os contribuintes para o ajuste do peso corporal. A compreensão de

como e em que medida os diferentes contribuintes influenciam o peso corporal pode possibilitar o desenho de intervenções que visem à perda e à manutenção do peso corporal de modo mais eficaz do que aquelas que estão disponíveis até o momento.

A nutrigenômica é um novo campo de pesquisa que focaliza a interação de componentes dietéticos bioativos e genoma. Comprovando-se a existência destas interações e que cada indivíduo apresenta um perfil genético e vive em ambientes variados, os guias alimentares atuais podem ser adequados somente para uma proporção relativamente pequena da população.

No presente capítulo tem-se como objetivo analisar a influência de alguns genes relacionados com o balanço energético e adiposidade corporais, e a sua regulação por fatores dietéticos.

Classificação da obesidade quanto à etiologia genética

A obesidade pode ser monogênica, sindrômica ou poligênica. A obesidade monogênica resulta da alteração de um único gene. Estudos de mutações homólogas em ratos identificaram vários tipos de obesidade monogênica humana, porém estas síndromes são raras. Mutações nos genes que codificam a leptina e seu receptor (LEPR), a pró- opiomelanocortina (POMC), o receptor da melanocortina 4 (MC4R) e o pró-hormônio convertase (PC1) caracterizam a obesidade monogênica.

A obesidade poligênica resulta do efeito de diversos genes alterados. Cecil *et al.* (2006) relataram que as formas mais comuns de sobrepeso e obesidade observadas na população em geral são de origem poligênica, além de envolver interações complexas de diferentes genes e de genes com fatores ambientais; como consequência, ocorrem fenótipos de obesidade multifatoriais.

Existem mais de 30 síndromes raras causadas por discretos defeitos genéticos ou anormalidades cromossômicas, as quais associam a obesidade ao retardo mental. A síndrome mais frequente é a de Prader-Willi, um distúrbio autossômico dominante caracterizado por obesidade, hiperfagia, hipotonía muscular, retardo mental, baixa estatura e hipogonadismo hipogonadotrófico. Geralmente é causado pela deleção da região cromossônica 15q11.2-q12 de origem paterna.

Genes candidatos à obesidade

Os genes e seus variantes são selecionados como candidatos a determinadas doenças se eles apresentam efeito conhecido ou hipótese de envolvimento no metabolismo, ou se eles se localizam em uma região do genoma associada à obesidade, a qual tenha sido identificada em estudos de ligação.

Fatores genéticos apresentam importante papel na determinação da gordura corporal total (GCT) em resposta a alterações crônicas no balanço energético. No entanto, a influência dos genes na obesidade é bastante complexa, visto que a maioria dos casos é determinada pela interação de vários genes (poligênica) e destes com o ambiente.

Estudos que utilizaram diferentes metodologias identificaram mais de 430 genes e diversos marcadores genéticos envolvidos na obesidade. Ademais, estes genes podem agir de várias maneiras, influenciando o controle do apetite, o gasto energético, a regulação termogênica, a utilização metabólica de combustíveis e a sinalização. Em 2001, Pérusse *et al.* analisaram mais de 130 estudos e relataram associação positiva de 48 genes candidatos à obesidade e mais de 200 genes e marcadores genéticos potencialmente implicados na gênese desta doença, em que todos os cromossomos do genoma humano, exceto o Y, contêm, pelo menos, um *locus* relacionado com a obesidade (Figura 91.1).

Mais de 500.000 polimorfismos já foram identificados em humanos e alguns destes, associados a padrões dietéticos, estão relacionados com a obesidade. Alguns genes têm sido alvo de muitos estudos nos últimos anos, como o gene da leptina e LEPR, as proteínas desacopladoras (UCP 2 e 3), moléculas envolvidas na diferenciação de adipócitos (receptores ativados por proliferadores de peroxissomas [PPAR]), e ainda substâncias relacionadas com o metabolismo, tais como adenosina desaminase, fosfatase ácida, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), neuropeptídos hipotalâmicos e seus receptores (receptores 3, 4 e 5 da melanocortina, POMC e neuropeptídio Y) e receptores adrenérgicos (β 2 e β 3).

Mais recentemente, Locke *et al.* (2015) realizaram uma metanálise com 339.224 indivíduos com o objetivo de avaliar a relação do IMC com fatores genéticos. Identificaram 97 *loci* associados ao IMC, sendo que 56 destes eram novos. Cinco *loci* apresentaram evidências claras de associação independente. Também evidenciaram

importante papel do sistema nervoso central (SNC) na suscetibilidade à obesidade, e novas vias relacionadas com a função simpática, a sinalização do glutamato, a secreção e ação da insulina, o metabolismo energético e a adipogênese.

Alguns genes candidatos à obesidade estão envolvidos no controle da ingestão alimentar, e incluem aqueles que codificam receptores relacionados com a sensação do gosto ou peptídios de sinalização periférica (insulina, leptina, ghrelina, colecistocinina) e seus receptores. Outros genes encontram-se envolvidos na modulação do gasto energético, e incluem aqueles que codificam os receptores α e β -adrenérgicos (AR), as UCPs, a lipase hormônio sensível (LHS) e o TNF- α . Também os PPARs são destacados por regularem o crescimento e a diferenciação dos adipócitos. O gene *fat mass and obesity-associated* (FTO) também foi descrito recentemente e tem relação com a obesidade, porém ainda é pouco conhecido, podendo estar associado à regulação da ingestão alimentar.

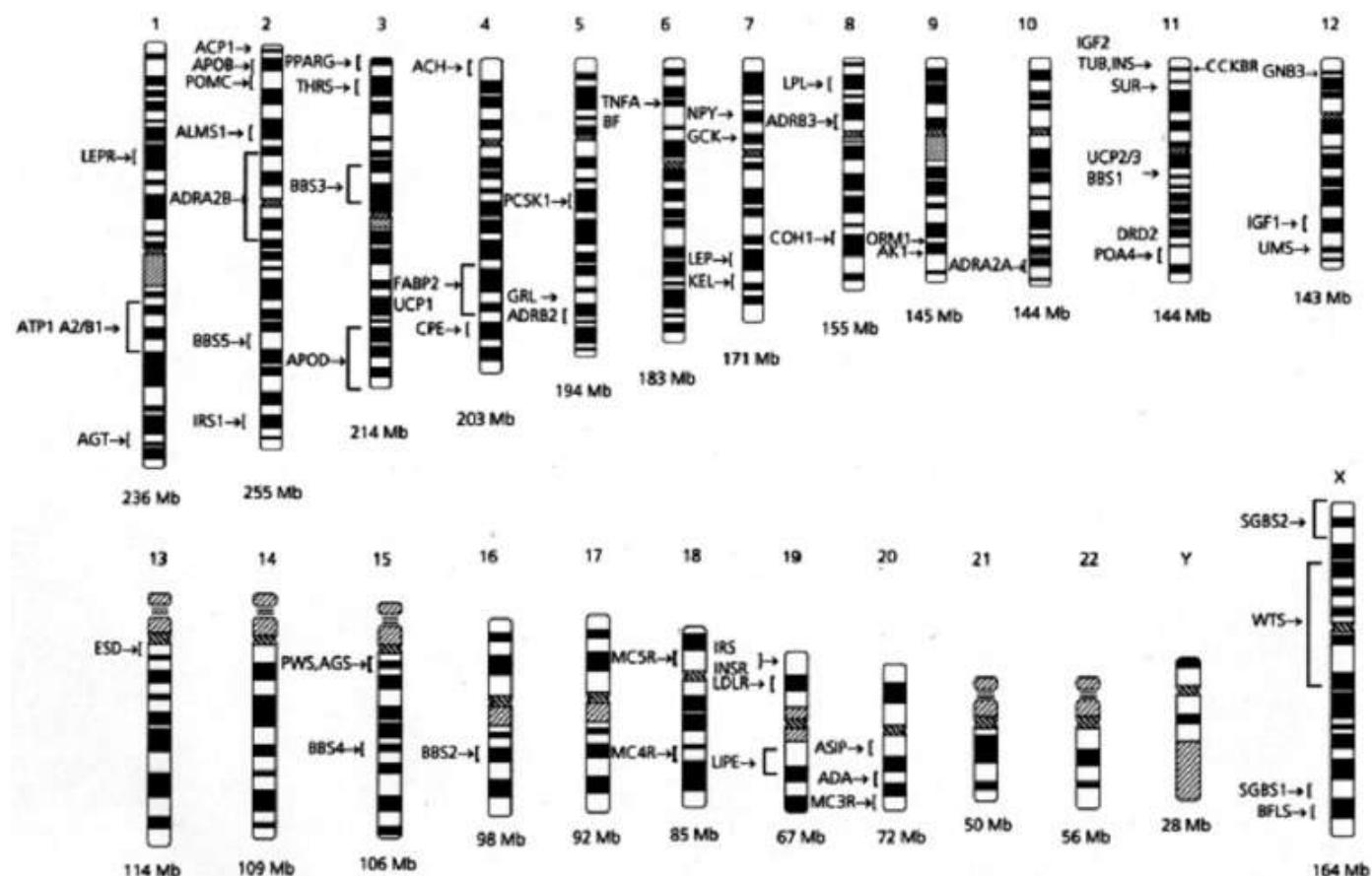


Figura 91.1 Mapa genético da obesidade (Pérusse *et al.*, 2001).

Fatores ambientais e a regulação da expressão gênica

Apesar dos grandes esforços na identificação de genes e variantes genéticas envolvidos na obesidade, atualmente se tem observado que estes explicam uma pequena parte da variação do risco para desenvolvimento da doença. Dessa maneira, os fatores ambientais cada vez mais têm merecido destaque. Estudos recentes indicam que a regulação metabólica normal durante a vida adulta não exige somente um bom equilíbrio entre a ingestão e o gasto energético, mas também pode estar sendo afetada por fatores ambientais pré e pós-natais. A restrição nutricional materna durante a gravidez pode alterar o fenótipo metabólico da prole por meio de regulação epigenética de genes específicos, que pode ser passado para as próximas gerações. Adicionalmente, recentes pesquisas mostram o aumento contínuo de “obesogênicos” no ambiente e na alimentação.

Dentre os fatores ambientais, particularmente dietéticos, envolvidos na regulação da expressão de genes, os lipídios são destacados por serem moléculas sinalizadoras que controlam a atividade de receptores nucleares e provavelmente afetam a expressão gênica, podendo causar alterações no metabolismo energético, diferenciação e crescimento celular.

O grau de saturação e o tamanho de cadeia dos ácidos graxos podem apresentar atuação diferenciada como ligantes de genes. Como exemplos, os ácidos graxos insaturados, mono (AGMI) e poli-insaturados (AGPI), os triglicerídos de cadeia média (TCM) e o ácido linoleico conjugado (CLA) são considerados potentes ligantes de PPAR, e o CLA e o óleo de peixe podem influenciar a expressão dos genes da LHS e TNF- α .

Evidências da interação entre gene e dieta

► Genes envolvidos na regulação da ingestão alimentar

Mudanças na ingestão e no gasto energético podem ser reguladas por hormônios produzidos no trato gastrintestinal, pâncreas e tecido adiposo, os quais controlam os sinais orexígenos e anorexígenos e, consequentemente, o balanço energético.

■ *Leptina e seu receptor*

A leptina é uma proteína codificada pelo gene *ob/ob*. É produzida principalmente nos adipócitos e funciona como um “adipostato” que regula os estoques de gordura corporal em roedores e humanos. O balanço energético corporal envolve regulação complexa da ingestão e do gasto energético em resposta a sinais agudos (insulina e catecolaminas, por exemplo) e a longo prazo via sinais crônicos, que podem resultar de mudanças no estado fisiológico (gestação, por exemplo), nutricional (inanição, por exemplo) ou em resposta a doenças (inflamação e caquexia, por exemplo). Uma das ações da leptina é atuar na redução da ingestão alimentar e no aumento do gasto energético, além de regular a absorção dos nutrientes.

As dietas hiperlipídicas podem elevar as concentrações séricas de leptina e sua resistência, com aumento do apetite. No entanto, dietas hiperglicídicas podem reduzir a produção de leptina, sem afetar o apetite, sugerindo redução da resistência à sua ação. Estudo com coelhos sugeriu que o acúmulo de gordura visceral resultante da ingestão de dieta hiperlipídica leva a ativação do sistema nervoso simpático, que está relacionado com o aumento da resposta simpática. A redução da ativação dos neurônios hipotalâmicos pela leptina sugere “resistência seletiva à leptina” nestes animais.

Para investigar os efeitos dos lipídios da dieta nas concentrações plasmáticas de leptina em indivíduos com e sem predisposição genética à obesidade, mulheres pós-obesas e controle foram submetidas à dieta *ad libitum*, hiperlipídica ou rica em carboidratos complexos ou rica em sacarose por 14 dias. Foram avaliadas as concentrações plasmáticas de leptina em jejum e pós-prandial, sendo verificada maior concentração pós-prandial de leptina nos pós-obesos, nas três dietas. Em ambos os grupos, a leptina em jejum e pós-prandial foi superior na dieta rica em sacarose, possivelmente associada ao aumento da secreção de insulina.

Priego *et al.* (2009) avaliaram ratos Wistar que receberam dieta normolipídica e hiperlipídica (10 e 45% do total de energia diário, respectivamente) com o objetivo de verificar a influência dos lipídios na expressão do LEPR em diferentes depósitos de tecido adiposo (mesentérico, retroperitoneal e inguinal) e sua relação com a capacidade oxidativa dos ácidos graxos. A dieta hiperlipídica resultou em decréscimo significativo da expressão do mRNA do LEPR no depósito mesentérico, sendo mais expressivo nos animais machos, além do aumento do peso dos depósitos avaliados. Os autores concluíram que a ingestão crônica de dieta hiperlipídica altera a expressão do

mRNA do LEPR no tecido adiposo branco (depósito mesentérico) e este efeito é dependente do sexo. Portanto, estudos confirmam a associação entre os níveis de leptina e seu receptor com a ingestão lipídica.

Havel *et al.* (1996) relatam que, após a perda de 10% do peso corporal, ocorre redução das concentrações plasmáticas de leptina, superior em mulheres obesas (34%), comparadas com as eutróficas (13%). Este fato reforça a necessidade de controle da ingestão de lipídios durante o programa de perda de peso corporal, devido à importância da leptina na redução da ingestão alimentar e aumento do gasto energético.

■ *Ghrelina*

A ghrelina é um hormônio orexígeno produzido no estômago, que está envolvido no controle do peso corporal a longo prazo. Estudos com animais (ratos) demonstraram que a ghrelina endógena apresenta papel importante na determinação do tipo de substrato utilizado pelo organismo, particularmente em casos de ingestão hiperlipídica. Concentrações sanguíneas aumentadas de ghrelina são observadas durante a perda de peso induzida pela dieta (Hellstrom *et al.*, 2004; Seoane *et al.*, 2004).

Perreault *et al.* (2004), em estudo com ratos obesos submetidos a dieta hipo ou hiperlipídica, observaram que estes animais apresentavam redução na sensibilidade a ghrelina, comparados com ratos magros. A dieta hipolipídica reduziu o efeito orexígeno da ghrelina em ratos obesos.

Saidpour *et al.* (2012) também afirmaram que a expressão e a secreção da ghrelina parecem ser influenciadas pelo teor de lipídios da dieta, porém permanecia a falta de consenso sobre o efeito da qualidade deste lipídio nos níveis do hormônio. Os autores tiveram como objetivo investigar os efeitos dos lipídios da dieta na ghrelina em jejum, em ratos Wistar recém-desmamados. Para isto, utilizaram cinco grupos que receberam dieta hiperlipídica rica em óleo de peixe, óleo de soja, azeite de oliva, manteiga ou controle. Os níveis de expressão do mRNA da ghrelina do fundo gástrico e do duodeno foram menores após consumo da manteiga, comparado com o controle. O grupo óleo de peixe apresentou maior expressão do mRNA no duodeno, comparado com óleo de soja e manteiga. Comparando os quatro tipos de lipídios, os autores sugeriram que os óleos de peixe e soja podem estimular a expressão e as concentrações plasmáticas de ghrelina, podendo influenciar a ingestão alimentar.

■ *Colecistocinina*

A colecistocinina (CCK) é um hormônio produzido no trato gastrintestinal envolvido no controle do apetite. A CCK induz a saciedade pela interação com seu receptor 1 (CCK-1R) localizado em regiões específicas do cérebro. Também inibe a expressão de peptídios orexígenos no hipotálamo e previne a estimulação de neurônios específicos pela ghrelina. No pâncreas, a CCK aumenta a proliferação de células beta produtoras de insulina, reduzindo a hiperfagia induzida por este hormônio, desta maneira, concentrações aumentadas de CCK reduzem o apetite. O conhecimento dos mecanismos pelos quais a CCK regula a rota orexígena pode orientar estratégias para o controle do apetite e, consequentemente, da obesidade.

Fatores dietéticos podem estar envolvidos na regulação da secreção de CCK. Rehfeld (2004) relataram que a secreção do hormônio é estimulada principalmente pela presença de lipídios e proteínas. Porém, o tipo de lipídio ingerido pode influenciar a modulação da CCK. O estímulo à secreção é maior após dieta rica em triglicerídos de cadeia longa (TCL), comparados com TCM. Estudo também demonstra que o aumento da ingestão de ácidos graxos insaturados (AGI) se relaciona positivamente com a secreção da CCK.

■ *Fat mass and obesity-associated*

O gene *fat mass and obesity-associated* (FTO) foi descrito pela primeira vez em 2007 e está localizado na posição 12.2 no braço longo (q) do cromossomo 16; consiste em 9 exons e tem comprimento total de mais de 400 kb. Trata-se de um ácido nucleico dependente da 2-oxoglutarato da família do AlkB relacionada com ferro não heme. Apesar da sua possível relação com a obesidade, sua função exata ainda é pouco conhecida.

O polimorfismo do gene FTO está sendo estudado nos últimos 5 anos e tem sido indicado como preditor da obesidade na população. Tais estudos mostram associação de variantes do gene FTO à ingestão alimentar, levantando a hipótese de influência na regulação da fome e da saciedade.

Com base nessa hipótese, Karra *et al.* (2013) avaliaram 359 indivíduos com peso adequado submetidos à refeição teste e avaliação da ghrelina plasmática pós-prandial. Os autores observaram que os indivíduos que apresentaram o polimorfismo de um

único nucleotídio (*single nucleotide polymorphism* – SNP) rs9939609 com alelos AA no FTO apresentaram maiores concentrações de ghrelina circulante em comparação com indivíduos nos quais estavam presentes os alelos TT. Estes resultados sugerem que a alteração pós-prandial na ghrelina circulante pode contribuir para a alteração do apetite e da ingestão alimentar em indivíduos com polimorfismo do FTO.

A interação do gene FTO com a dieta ainda permanece sem evidências claras. Gustavson *et al.* (2015) analisaram estudos de caso-controle de base populacional incluindo 1.381 pacientes com doença coronariana e 4.290 controles genotipados para o rs9939609 do FTO. Os autores concluíram que não existem evidências da interação de genótipo do FTO e qualquer macronutriente sobre o risco de doença cardíaca coronária ou IMC, apesar de terem observado que o genótipo TA/AA vs. TT foi associado a aumento do risco da doença coronária em indivíduos com menor ingestão de lipídios e ácidos graxos saturados (AGS) na dieta, ou aqueles com maior ingestão percentual de carboidratos e proteínas. A média de IMC foi superior (0,3 a 0,6 kg/m²) em indivíduos com o genótipo TA/AA, comparado com TT.

Outro estudo investigou a associação do rs9939609 no gene FTO a preferências alimentares em crianças chinesas. Indivíduos com genótipo TA ou AA tiveram risco aumentado de obesidade em comparação com aqueles com genótipo TT. Participantes com genótipo TT apresentavam preferência por dieta à base de vegetais, e aqueles com o genótipo AA eram mais propensos a preferir dieta à base de carne. Os autores indicaram que a variação genética de rs9939609 está associada a obesidade e preferências alimentares em crianças e adolescentes chineses.

► Genes envolvidos na modulação do gasto energético

■ Receptores *b*₂-adrenérgicos

Os receptores beta-adrenérgicos (β -AR) são mediadores dos efeitos lipolíticos das catecolaminas. Observa-se maior densidade e sensibilidade destes receptores na gordura intra-abdominal. Desta maneira, indivíduos com maior circunferência da cintura apresentam maior concentração e atividade deste receptor, comparados com indivíduos que apresentam maior concentração de gordura gluteofemoral.

Dentre os β -AR, a isoforma 2 se destaca, estando localizada no cromossomo 5 en-

humanos. O β_2 -AR pertence à família dos receptores acoplados à proteína G e está distribuído fundamentalmente no tecido adiposo branco. A interação com proteínas ativa a adenilato ciclase, provavelmente do tipo 3, que é a mais abundante em adipócitos, e provoca aumento nas concentrações intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP); este, por sua vez, ativa a proteinoquinase A que fosforila outras proteínas como a LHS, a qual promove a liberação dos ácidos graxos do tecido adiposo e sua utilização. Desta maneira, os β_2 -AR participam da homeostase energética, pois estimulam a redução da utilização do glicogênio e o aumento da mobilização dos lipídios.

Em estudo realizado com homens obesos e eutróficos se verificou que, durante a estimulação do β_2 -AR, o aumento no gasto energético e as concentrações de ácidos graxos plasmáticos não esterificados e glicerol foram reduzidos em obesos. Adicionalmente, o aumento significativo na oxidação de lipídios foi observado nos homens eutróficos. Sugeriu-se que o aumento na termogênese e utilização de lipídios mediada pelo β_2 -AR, foi prejudicado em obesos.

O polimorfismo no β_2 -AR, resultante da substituição do aminoácido glutamina pelo ácido glutâmico na posição 27 (Gln27 Glu), é associado ao ganho de peso corporal, sendo influenciado pelo sexo e pela composição corporal. Este fato pode ser confirmado devido à variação observada no peso corporal associada a este alelo em mulheres, além de se verificar que a frequência deste polimorfismo é superior em mulheres obesas, comparadas com as eutróficas.

Martínez *et al.* (2003), em estudo de caso-controle incluindo indivíduos com obesidade e eutróficos, avaliaram o efeito do polimorfismo Gln27 Glu e da dieta no risco de obesidade. Verificaram associação da ingestão de carboidratos à obesidade em mulheres com o polimorfismo.

Apesar do resultado do estudo anterior, a maioria dos estudos evidencia que o β_2 -AR apresenta associação mais evidente a outro fator ambiental, a atividade física, e não à dieta.

■ *Proteínas desacopladoras*

As proteínas desacopladoras (UCPs) são proteínas relacionadas com a cadeia respiratória mitocondrial e regulam a oxidação do substrato, em resposta ao excesso de

ingestão calórica a longo prazo, estando envolvidas na regulação do metabolismo energético. Podem ser divididas em três tipos, quais sejam UCP1, UCP2 e UCP3, que se localizam no cromossomo 11q13.

A UCP1 é expressa no tecido adiposo marrom, tendo importância na regulação da termogênese. O mRNA da UCP2 é expresso em vários tecidos, contudo a síntese da proteína é restrita ao pâncreas, baço, estômago, pulmão e cérebro. O papel fisiológico da UCP2 permanece controverso, mas pode agir como um sinal na transdução da superóxido. O mRNA da UCP3 é expresso, assim como a síntese proteica, em poucos tecidos, predominantemente no músculo esquelético, cardíaco e tecido adiposo marrom. A expressão aumentada da UCP3 no músculo esquelético está associada à proteção contra a resistência à insulina em ratos. Nos indivíduos com DM2, a proteína UCP3 no músculo é reduzida em 50%, comparados com indivíduos saudáveis. Sugere-se influência das UCP2 e UCP3 no metabolismo dos ácidos graxos e atenuação do dano provocado por espécies reativas de oxigênio.

Clément *et al.* (1999) relataram que o polimorfismo nas UCPs pode se relacionar com a obesidade. Sendo assim, Ukkola *et al.* (2001) avaliaram 24 homens eutróficos com dieta hipercalórica por 6 dias durante 100 dias com retornos aos 4 meses e 5 anos, e observaram que a variação no peso corporal não diferiu entre os grupos com polimorfismo na UCP1 e UCP2, mas o quociente respiratório aumentou em ambos refletindo menor oxidação lipídica.

A expressão de diferentes UCPs está relacionada com o consumo de oxigênio e gasto energético. Contudo, a proteína dietética e os lipídios influenciam a expressão do mRNA da UCP2 no fígado e músculo esquelético, consequentemente no balanço energético. Os autores sugerem que futuros experimentos focalizem a regulação do gene da UCP pela proteína dietética, podendo ser uma estratégia na regulação do peso corporal.

■ *Lipase hormônio sensível*

A lipase hormônio sensível (LHS) é responsável pela catálise da conversão de triglicerídos a ácidos graxos livres (AGL), desempenhando função importante na mobilização da gordura corporal.

Garenc *et al.* (2002), em estudo com adultos sedentários, verificaram que o

polimorfismo C-60 G no gene da LHS apresenta influência importante na composição corporal e este efeito é dependente do sexo, idade e raça. Somente nas mulheres houve forte correlação entre raça e gene para o IMC e GCT. Mulheres brancas com o alelo variante apresentaram menor percentual de GCT, comparadas com mulheres sem o alelo variante, enquanto as mulheres negras com o alelo variante apresentaram maior IMC e GCT.

A dieta representa outro fator que pode influenciar a expressão do gene da LHS. Zhang *et al.* (2006) avaliaram ratos machos com 24 dias de vida, os quais foram divididos em quatro grupos: A, dieta rica em carboidratos; B, dieta rica em proteínas; C, dieta rica em AGI; e D, dieta rica em AGS, por 3 semanas. Em seguida, fez-se outra subdivisão, sendo que parte do grupo A (A1) permaneceu com dieta padrão, e A2, B, C e D com dieta rica em lipídios por 6 semanas. Houve aumento na expressão da LHS em B e C. Os AGI e as proteínas regularam a expressão do gene que codifica a LHS contribuindo para a redução do peso, da gordura corporal e da glicemia, induzidos pela dieta hiperlipídica.

► Genes envolvidos na regulação da adipogênese

■ Receptores ativados por proliferadores de peroxissomas

A proliferação de peroxissomas é uma resposta celular a uma variedade de compostos químicos e determinadas condições fisiopatológicas. Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPARs) são fatores de transcrição da subfamília de receptores nucleares e exercem função regulatória diretamente no promotor de genes-alvo.

Os PPARs constituem uma subfamília de três isoformas: PPAR α , PPAR γ e PPAR β/δ . Estes fatores de transcrição exercem funções essenciais na regulação do metabolismo lipídico, que variam de acordo com o tipo celular envolvido.

A isoforma α está envolvida no metabolismo lipídico, a γ na diferenciação de adipócitos e a δ na gênese do câncer de cólon e metabolismo lipídico, porém as isoformas α e γ são mais estudadas.

O PPAR α é predominantemente expresso em tecidos com alta capacidade para a oxidação de AG (fígado, coração, músculo esquelético, tecido adiposo marrom e rins),

logo, seus genes-alvo são aqueles que participam do catabolismo de lipídios, como as proteínas envolvidas na oxidação de AG em microsomas, peroxissomas e mitocôndrias. Sua expressão também foi confirmada recentemente em amostras de tecido adiposo branco de camundongos.

A ativação hepática de PPAR α via AGPI dietéticos é capaz de estimular a oxidação de AG por meio de alterações na expressão de várias enzimas envolvidas no metabolismo lipídico, desencadeando efeitos não só nos lipídios hepáticos como na composição e secreção de VLDL-colesterol.

O PPAR γ se apresenta em dois subtipos, $\gamma 1$ e $\gamma 2$, ambos derivados do mesmo gene. A série $\gamma 2$ possui um adicional de 30 aminoácidos na extremidade N-terminal, desta maneira, seu domínio de ativação ligante independente é cinco vezes mais efetivo que o domínio de ativação ligante independente do PPAR $\gamma 1$. Posteriormente, identificou-se a série $\gamma 3$, a qual é responsável pela tradução de uma proteína diferente da produzida pelo PPAR $\gamma 1$, sendo expressa no cólon e no tecido adiposo.

O receptor PPAR $\gamma 1$ é expresso em altos níveis nos adipócitos e em outros tecidos, enquanto a expressão do PPAR $\gamma 2$ ocorre principalmente no tecido adiposo, correspondendo a aproximadamente 15% dos mRNA totais da isoforma γ . A série 2 está relacionada com o DM2 e a obesidade, ambos fenótipos complexos determinados pela combinação de múltiplos fatores genéticos e ambientais.

Segundo Mueller *et al.* (2002), tanto a isoforma $\gamma 1$ quanto à $\gamma 2$ são capazes de desencadear a adipogênese, além de levarem à expressão de um perfil genético similar e demonstrarem resposta semelhante à insulina. Todavia, na presença de baixas concentrações de ligante, o PPAR $\gamma 2$ apresenta maior capacidade para induzir a lipogênese.

O PPAR $\gamma 2$ influencia a reserva de ácidos graxos no tecido adiposo participando da diferenciação dos adipócitos, por meio da indução da maturação dos pré-adipócitos em células adiposas maduras, participa da hipertrofia dos adipócitos, atua estimulando a hidrólise dos triglicerídos (TG) circulantes que culmina na entrada dos ácidos graxos nas células adiposas, além de estimular a ligação e ativação dos ácidos graxos do citosol, eventos necessários para a síntese de TG.

A maior parte dos genes ativados pelo PPAR $\gamma 2$ codifica proteínas diretamente envolvidas nas vias lipogênicas, incluindo a lipase lipoproteica (LPL), proteína que

medeia a entrada de ácidos graxos na célula; a proteína adipocitária de união do ácido graxo; a acil-CoA sintetase, que catalisa a ativação dos ácidos graxos antes de sua esterificação a glicerol; a fosfoenolpiruvato carboquinase, associada à produção de glicerol para a síntese de TG; e o transportador de glicose 4 (GLUT-4), que medeia a entrada de glicose nos adipócitos estimulada pela insulina.

Não somente os ácidos graxos, mas também alguns hormônios e vitaminas são considerados ligantes ou agonistas lipofílicos, isto é, moléculas sinalizadoras extracelulares capazes de atravessar a membrana celular por difusão simples ou facilitada e se ligar a receptores intracelulares, como é o caso dos PPARs.

Os efeitos do jejum e da realimentação na expressão de PPAR γ 1 e γ 2 foram investigados nas amostras de tecido adiposo de ratos. A privação de alimentos (jejum de 12 a 48 h) foi associada a queda significativa na expressão do PPAR γ 2, inclusive nos animais obesos.

Em roedores, a expressão do gene PPAR γ pode ser regulada *in vivo* por dietas hiperlipídicas. Após a administração de uma dieta de cafeteria (60% de lipídios) a curto prazo (15 dias) em ratos, Rodríguez *et al.* (2004) avaliaram os efeitos desta na expressão de fatores de transcrição adipogênicos, incluindo o PPAR γ 2, no tecido adiposo visceral e subcutâneo. Foram observados aumentos no peso corporal, no tecido adiposo e nas concentrações de lipídios séricos, sendo que o incremento na adiposidade foi mais relacionado com o tecido adiposo visceral devido à expressão elevada dos fatores de transcrição adipogênicos, com destaque para o PPAR γ 2.

Os efeitos dos AGS e AGPI na expressão dos genes PPAR γ 1 e PPAR γ 2 em adipócitos foram investigados por Spurlock *et al.* (2000). Animais que receberam dieta suplementada com óleo de açafrão (cerca de 80% de ácido linoleico – C18:2 n-6) apresentaram níveis de mRNA de PPAR γ 2 quadruplicados em relação ao grupo-controle, todavia, a expressão do PPAR γ 1 não sofreu alterações.

Variantes genéticas do PPAR γ 2 têm sido identificadas, entre estas, o polimorfismo Pro12Ala, que vem sendo largamente estudado nos últimos anos. Este polimorfismo é caracterizado pela substituição do aminoácido prolina pela alanina na posição 12 (Pro12Ala e Ala12Ala).

Meirhaeghe *et al.* (2000) e Luan *et al.* (2001) verificaram associação entre o PPAR γ 2 e a obesidade grave representada pelo aumento do IMC. Porém, destacaram

que pesquisas realizadas com o variante Pro12Ala têm mostrado resultados controversos. Vaccaro *et al.* (2000) concluíram que este polimorfismo não é o principal determinante da obesidade grave em caucasianos, apesar de contribuir para o surgimento da obesidade precoce.

Deeb *et al.* (1998) relataram que o alelo Pro12Ala está associado a menor IMC e maior sensibilidade à insulina (SI), refletindo provavelmente menor atividade transcricional do PPAR γ e, consequentemente, menor acúmulo de tecido adiposo, que parece ser o fator responsável pelos efeitos positivos na SI.

A possível associação entre o polimorfismo no gene PPAR γ e fenótipos da obesidade também foi investigada em um estudo envolvendo brasileiros de descendência europeia ($n=335$), com IMC entre 16,2 e 42,4 kg/m 2 . Não houve diferença quanto ao genótipo dos indivíduos de IMC adequado, com sobrepeso ou obesidade e a frequência do alelo Ala foi de 0,09. Dentre os homens, verificou-se associação positiva entre o polimorfismo Pro12Ala e o IMC, contudo, a associação não foi detectada nas mulheres.

Soriguer *et al.* (2006) avaliaram 538 indivíduos do sul da Espanha. Foi encontrada prevalência de 13,4% para o variante heterozigoto (Pro12Ala) e de 0,8% para a forma homozigota (Ala12Ala). Indivíduos obesos com o alelo Ala que consumiam menos AGMI demonstraram maior resistência à insulina segundo HOMA-IR (*Homeostatic model assessment*). Tal fato sugere interação do polimorfismo com a obesidade dependendo do lipídio da dieta.

Em estudo realizado com mulheres espanholas obesas, Rosado *et al.* (2010) verificaram que o polimorfismo Pro12Ala influenciou o metabolismo energético. A presença do alelo Ala sugeriu aumento na oxidação lipídica, comparado com o alelo Pro. Também foi verificada relação inversa entre a oxidação de lipídios e a ingestão de AGPI e AGMI.

Os resultados controversos das pesquisas podem ser atribuídos a diferentes aspectos quanto à heterogeneidade das populações estudadas, destacando-se fenótipos clínicos como magreza e obesidade; tipo de estudo; população estudada; aspectos clínicos e fatores dietéticos. Ademais, a composição lipídica da dieta, destacando-se a relação entre gordura poli-insaturada e saturada; as interações gene-gene ou gene-ambiente, dentre outros podem ser destacados.

Interação de genes e gene × dieta

Variações na forma dos genes (polimorfismos) podem resultar em alterações na sua função e, desta maneira, a influência da dieta na expressão do gene pode ser modificada. Da mesma maneira, pelo fato de a obesidade ser, na maioria das vezes, de origem poligênica, a interação de genes com diferentes funções e suas variantes, em um ambiente com modificações dietéticas, pode resultar em diferenças individuais na suscetibilidade ao ganho de peso corporal.

Estudo que visou à avaliação do efeito de vários genes no ganho de peso corporal incluiu os polimorfismos Lys109Arg, Gln223Arg e Lys656Asn no gene receptor de leptina; substituição A382 G no gene que codifica a UCP1; Ala55Val no gene da UCP2; Pro12Ala no gene PPAR γ 2; e Gly16Arg e Gln27 Glu no gene β -AR. Verificou-se que, após avaliar várias combinações, os homens apresentaram interação significativa do polimorfismo A382 G na UCP1 com o Lys656Asn no receptor de leptina, e do Lys109Arg no receptor de leptina com Ala55Val na UCP2. Em mulheres, as combinações entre os polimorfismos Gly16Arg no β_2 -AR e Ala55Val na UCP2, e alguns polimorfismos no β_2 -AR e Pro12Ala no PPAR γ 2 apresentaram efeito significativo no ganho de peso.

Fumeron *et al.* (1996) avaliaram adultos com obesidade de grau 3 e observaram efeito aditivo dos variantes na UCP1 e β 3-AR no risco para ganho de peso, em dietas pobres em calorias.

Hsueh *et al.* (2001) avaliaram 453 indivíduos adultos com excesso de peso corporal e verificaram associação entre o polimorfismo Trp64Arg no gene β 3-AR e Pro12Ala no gene PPAR γ 2. Indivíduos com polimorfismo nos dois genes apresentaram aumento do IMC, insulina e leptina, ao contrário daqueles que apresentavam somente o variante Ala no PPAR γ 2. A variante no gene β 3-AR não se associou à obesidade. Indivíduos com a variante no gene PPAR γ 2 apresentaram aumento na insulina em jejum, leptina e circunferência de cintura.

Sabe-se que o tipo de ácido graxo da dieta influencia a oxidação de lipídios, o que pode se relacionar com determinados genes e variantes genéticos. Sendo assim, Rosado *et al.* (2006), em estudo realizado com mulheres espanholas submetidas a dietas com variação na quantidade e qualidade dos lipídios, verificaram que aquelas sem

polimorfismo nos genes PPAR γ 2 e β_2 -AR apresentaram maior oxidação de lipídios. O aumento na ingestão de AGS promoveu maior oxidação de carboidratos em mulheres com polimorfismo no β_2 -AR. Mulheres com polimorfismo em ambos os genes oxidaram maior quantidade das calorias ingeridas, após dieta hiperlipídica e rica em AGS, e a ingestão de AGPI favoreceu a perda de peso. Os autores recomendaram o controle da ingestão de lipídios totais e AGS para as mulheres com polimorfismo no β_2 -AR e prioridade na ingestão de AGPI em mulheres com polimorfismo em ambos os genes.

Um grupo de pesquisadores europeus realizou uma pesquisa intitulada NUGENOI (*Nutrient-gene interaction in human obesity*) que incluiu a genotipagem de 42 polimorfismos em 26 genes relacionados com a regulação hipotalâmica do apetite, eficiência no gasto energético, regulação da diferenciação e função dos adipócitos, do metabolismo lipídico e glicídico, e produção de várias adipocinas. A interação gene \times nutriente mais marcante encontrada neste estudo se referiu à combinação do polimorfismo no gene que codifica a lipase hepática C514T e a ingestão de fibras. Este achado pode refletir o papel da fibra e lipase hepática na excreção biliar fecal, metabolismo do colesterol e obesidade. No entanto, também se verificou associação dos polimorfismos nos genes do TNF- α , PPAR γ 2 e PPAR γ 3 a variáveis dietéticas. A interação da ingestão de lipídios com a obesidade foi encontrada no polimorfismo C681 G do PPAR γ 3. Também foi proposta uma possível interação do polimorfismo G11377C do gene da adiponectina com a ingestão de lipídios.

Considerações finais

É indiscutível o papel dos genes na etiologia da obesidade, e a interação de genes e gene \times ambiente tem se tornado cada vez mais evidente. Pesquisas que envolvem a interação de genes, produtos de genes e hábitos dietéticos são fundamentais para identificar benefícios reais dos componentes dietéticos no organismo e delinear estratégias de intervenção mais adequadas no controle da doença. No entanto, na prática clínica, o mapeamento genético de cada indivíduo é pouco viável na atualidade, o que não reduz a importância dos genes na obesidade. Alterações nos planos alimentares individuais, principalmente em relação à quantidade e qualidade lipídica, podem ser realizadas, independentemente do mapeamento genético individual, tendo como base o conhecimento dos principais genes envolvidos na regulação do balanço

energético e das formas pelas quais se podem regular sua expressão e função.

O estímulo à ingestão de uma dieta normo a hipolipídica pode auxiliar na perda e manutenção do peso corporal perdido, considerando que a dieta hiperlipídica poderá aumentar a ingestão energética, via elevação da resistência à leptina e do efeito orexígeno da ghrelina. O excesso de lipídios na dieta pode reduzir a capacidade de oxidar lipídios em indivíduos com obesidade.

A dieta hiperproteica pode auxiliar tanto no aumento do gasto energético, via UCPs e LHS, quanto no controle do apetite, via estímulo à secreção de CCK.

A qualidade dos lipídios da dieta também deve ser considerada na regulação da ingestão energética, porém seus efeitos são bem distintos dependendo do gene estudado. Como exemplo, os AGI se relacionam positivamente com a secreção de CCK, podendo resultar em efeito anorexígeno. Estes ácidos graxos provavelmente aumentem a mobilização lipídica, via aumento da LHS, porém também podem promover a lipogênese por estimular a expressão de fatores de transcrição adipogênicos.

Apesar dos grandes avanços nos conhecimentos sobre a nutrigenômica na obesidade, salientamos que se trata de uma doença multifatorial, que envolve participação de vários genes com funções distintas, estimulados por diferentes ligantes, o que torna difícil a escolha de um componente dietético que favoreça a saciedade, aumente o gasto energético e reduza a diferenciação dos adipócitos e a lipogênese simultaneamente.

Bibliografia recomendada

- Arner P. Genetic variance and lipolysis regulation: implications for obesity. *Annals Medicine*. 2001;33(8):542-6.
- Barkoukis h, Marchetti CM, Nolan B, Sistrun SN, Krishnan RK, Kirwan JP. A high glycemic meal suppresses the postprandial leptin response in normal healthy adults. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(6):512-8.
- Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nature Reviews Genetics*. 2005;6:221-34.
- Bradford BJ, Harvatine KJ, Allen MS. Dietary unsaturated fatty acids increase plasma glucagon-like peptide-1 and cholecystokinin and may decrease premeal ghrelin in lactating dairy cows. *J Dairy Sci*. 2008; 91(4):1443-50.
- Burgio E, Lopomo A, Migliore L. Obesity and diabetes: from genetics to epigenetics

Mol Biol Rep. 2014; 25: *in press*.

- Cecil JE, Watt P, Palmer CN, Hetherington M. Energy balance and food intake: The role of PPAR γ gene polymorphisms. Physiology & Behavior. 2006;88:227-33.
- Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. Curr opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007;14(1):63-7.
- Chambrier C, Bastard JP, Rieusset J, Chevillotte E, Bonnefont-Rousselot D, Therond *et al*. Eicosapentaenoic acid induces mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor g. Obes Res. 2002;10(6):518-25.
- Clarke SD, Gasperikova D, Nelson C, Lapillonne A, Heird WC. Fatty acid regulation of gene expression: a genomic explanation for the benefits of the Mediterranean diet. Ann N Y Acad Sci. 2002;967:283-98.
- Clément K, Dina C, Basdevant A, Chastang N, Pelloux V, Lahliou *et al*. A sib-pair analysis study of 15 candidate genes in French families with morbid obesity. Indication for linkage with islet 1 *locus* on chromosome 5q. Diabetes. 1999;48:398-402.
- Deeb SS, Fajas L, Remoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto *et al*. Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decrease receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. Nature Genetics. 1998;20(3):284-7.
- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. Endocrinol Rev. 1999;20(5):649-88.
- Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005;19(3):359-74.
- Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetic factors in human obesity. Obes Rev. 2007;8(suppl.1):37-40.
- Ferguson LR. Nutrigenomics: integrating genomic approaches into nutrition research Mol Diagn Ther. 2006;10(2):101-8.
- Fiévet C, Fruchart J-C, Staels B. PPAR α and PPAR γ dual agonists for the treatment of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. Curr Opin Pharmacol. 2006; 6(6):606-14.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM *et al*. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007; 316(5836):889-94.
- Fumeron F, Durack-Brown I, Betoulle D, Cassard-Doulcier AM, Tuzet S, Bouillaud *et al*. Polymorphisms of uncoupling protein (UCP) and beta 3 adrenoreceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet. Int J Obes Relat Metab Disord. 1996 Dec;20(12):1051-4.
- Garenc C, Pérusse L, Chagnon YC, Rankinen T, Gagnon J, Borecki I *et al*. The hormone-sensitive lipase gene and body composition: the HERITAGE Family Study

- Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26(2):220-7.
- Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CL, Saudek V, Hewitson KS *et al*. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. Science. 2007; 30(308):1469-72.
- Gustavsson J, Mehlig K, Leander K, Berg C, Tognon G, Strandhagen *et al*. FTO gene variation, macronutrient intake and coronary heart disease risk: a gene-diet interaction analysis. Eur J Nutr. 2015; 3:*in press*.
- Haupt A, Thamer C, Stalger H, Tschritter O, Kirchhoff K, Machicao *et al*. Variation in the FTO gene influences food intake but not energy expenditure. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009; 117(4):194-7.
- Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern J. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. Clin Endocrinol Metab. 1996 Dec;81(12):4406-13.
- Hellström L, Large V, Reynisdottir S, Wahrenberg H, Arner P. The different effects of a Gln27Glu β_2 -adrenoceptor gene polymorphism on obesity in males and in females. J Internal Med. 1999; 245:253-9.
- Hellström PM, Geliebter A, Näslund E, Schmidt PT, Yahav EK, Hashim SA, Yeoman MR. Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. Br J Nutr. 2004; 92(Suppl 1):S47-57.
- Hontecillas R, Diquardo M, Duran E, Orpi M, Bassaganya-Riera J. Catalpic acid decreases abdominal fat deposition, improves glucose homeostasis and upregulates PPAR α expression in adipose tissue. Clin Nutr. 2008; 27:764-72.
- Hsueh WC, Cole SA, Shuldiner AR, Beamer BA, Blangero J, Hixson JE *et al*. Interactions between variants in the beta3-adrenergic receptor and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 genes and obesity. Diabetes Care. 2001 Apr;24(4):672-7.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamento Familiares (POF) 2008-2009 – Antropometria e estado nutricional de crianças adolescentes e adultos no Brasil. IBGE, Rio de Janeiro, 2010.
- Ichihara S, Yamada Y. Genetic factors for human obesity. Cell Mol Life Sci. 2008; 65:1086-98.
- Jia JJ, Zhang X, Ge CR, Jois M. The polymorphisms of UCP2 and UCP3 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. Obes Rev. 2009;10:519-26.
- Jiang Y, Tsai TF, Bressler J, Beaudet AL. Imprinting in Angelman and Prader-Willi Syndromes. Curr Opin Genet Dev. 1998;8(3):334-42.
- Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. Cur

- Opin Lipidol. 2008; 19:242-47.
- Jump DB, Clarke SD. Regulation of gene expression by dietary fat. Annu Rev Nutr 1999;19:63-90.
- Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, Youssef A, Millership S, Neary MT *et al.* A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. J Clin Invest. 2013;123(8):3539-51.
- Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and diseases. Nature 2000;405(25):421-4.
- Kanunfre CA. PPAR – Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma un receptor nuclear para ácidos graxos. In: Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procopi J. Entendendo a gordura – os ácidos graxos. 1^a ed. São Paulo: Manole, 2002. Cap. 18 p. 227-48.
- Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K *et al.* PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. Molecular Cell. 1999;4(4):597-609.
- Ledeboer M, Masclee AA, Biemond I, Lamers CB. Effect of medium and long-chain triglycerides on lower esophageal sphincter pressure: role of CCK. Am J Physiology 1998; 274(6 Pt 1):G1160-5.
- Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015; 518(7538):197-206.
- Lonnqvist F, Nordfors L, Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. J Intern Med. 1999; 245:643-52.
- Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee K *et al.* Evidence for Gene-Nutrient Interaction at the PPAR γ locus. Diabetes. 2001;50:686-89.
- Macho-Azcarate T, Martí A, González A, Martínez JA, Ibañez JM. Gln27 Glu polymorphism in the beta2 adrenergic receptor gene and lipid metabolism during exercise in obese women. Int J Obes. 2002; 26(11):1434-41.
- Magré J, Laurell H, Fizames C, Antoine PJ, Dib C, Vigouroux C *et al.* Human hormone-sensitive lipase: genetic mapping, identification of a new dinucleotide repeat, and association with obesity and NIDDM. Diabetes. 1998;47(2):284-6.
- Marques-Lopes I, Martí A, Moreno-Aliaga MJ, Martínez A. Aspectos genéticos da obesidade. Revista de Nutrição. 2004;17(3):327-8.
- Martínez JA, Corbalán MS, Sánchez-Villegas A, Forga L, Martí A, Martínez-González MA. Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism. J Nutr 2003; 133(8):2549-54.
- Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH. Effects of a PPARG gene variant on obesity characteristics in Brazil. Br J Med Biol Res. 2007;40:927-32.

- Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Auwerx J, Deeb SS, Armouzel I
Impact of the peroxisome proliferator Activated Receptor γ 2 Pro12Ala polymorphism
on adiposity lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Int J Obes Relat
Metab Disord. 2000;24:195-9.
- Meirhaeghe A, Luan J, Selberg-Franks P, Hennings S, Mitchell J, Halsall D, O'Rahilly
S, Wareham NJ. The effect of the Gly16Arg polymorphism of the beta(2)-adrenergic
receptor gene on plasma free fatty acid levels modulated by physical activity. J Clin
Endocrinol Metab. 2001;86(12):5881-7.
- Mueller E, Drori S, Aiyer A, Yie J, Sarraf P, Chen *et al.* Genetic analysis of
adipogenesis through peroxisome proliferator-activated receptor g isoforms. J Biol
Chem. 2002;277(44):41925-30.
- Nazare JA, de la Perrière AB, Bonnet F, Desage M, Peyrat J, Maitrepierre *et al.*
Daily intake of conjugated linoleic acid-enriched yoghurts: effects on energy
metabolism and adipose tissue gene expression in healthy subjects. Br J Nutr.
2007;97(2):273-80.
- Ochoa M del C, Martí A, Martínez J. Obesity studies in candidate genes. Med Clin
(Barc). 2004;122(14):542-51.
- Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. Annu Rev Genomics Hum Gene
2004;5:71-118.
- Perreault M, Istrate n, Wang L, Nichols AJ, Tozzo E, Stricker-Krongrad A. Resistance
to the orexigenic effect of ghrelin in dietary-induced obesity in mice: reversal upon
weight loss. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28(7):879-85.
- Pérusse L, Bouchard C. Gene-diet interactions in obesity. Am J Clin Nutr
2000;72:1285S-90S.
- Pérusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, Snyder E, Sands *et al.* The human
obesity gene map: the 2000 update. Obes Res. 2001;9(2):135-69.
- Petzke KJ, Riese C, Klaus S. Short-term increasing dietary protein and fat moderately
affect energy expenditure, substrate oxidation and uncoupling protein gene expression
in rats. J Nutr Biochem. 2007;18(6):400-7.
- Priego T, Sánchez J, Palou A, Pico C. Effect of high-fat diet feeding on leptin receptor
expression in White adipose tissue in rats: depot- and sex-related differential
response. Genes Nutr. 2009; 4:151-6.
- Prior LJ, Eikelis N, Armitage JA, Davern JA, Burke SL, Montani JP, Barzel B, He
GA. Exposure to a high-fat diet alters leptin sensitivity and elevates renal
sympathetic nerve activity and arterial pressure in rabbits. Hypertension.
2010;55(4):862-8.
- Raben A, Astrup A. Leptin is influenced both by predisposition to obesity and diet

- composition. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24 (4):450-9.
- Rajender Rao R, Lal N, Giridharan NV. Genetic & epigenetic approach to human obesity. *Indian J Med Res.* 2014; 140:589-603.
- Rehfeld JF. A centenary of gastrointestinal endocrinology. *Horm Metab Res.* 2004;36:735-41.
- Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science.* 1996;273:1516-7.
- Rodríguez E, Ribot J, Rodríguez AM, Palou A. PPAR-gamma2 expression in response to cafeteria diet: gender- and depot-specific effects. *Obes Res.* 2004;12(9):1455-63.
- Rosado EL, Bressan J, Hernández JAM, Martins MF, Cecon PR. Efecto de la dieta y los genes PPAR γ 2 y β 2-adrenérgico en el metabolismo energético y en la composición corporal de mujeres obesas. *Nutr Hosp.* 2006;21(3):317-31.
- Rosado EL, Bressan J, Martínez JA, Marques-Lopes I. Interactions of the PPAR γ polymorphism with fat intake affecting energy metabolism and nutritional outcomes in obese women. *Ann Nutr Metab.* 2010; 57:242-50.
- Rossum CT, van Hoebee B, Seidell JC, Bouchard C, van Baak MA, de Groot CJ. Genetic factors as predictors of weight gain in young adult Dutch men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(4):517-28.
- Saidpour A, Kimiagar M, Zahediasl S, Ghasemi A, Vafa M, Abadi *et al.* The modifying effects of fish oil on fasting ghrelin mRNA expression in weaned rats. *Gene.* 2012, 507(1):44-9.
- Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Leptin resistance and diet induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metab Clin Exp.* 2015; 64:35-46.
- Santos JL, Boutin P, Verdich C, Holst C, Larsen LH, Toubro *et al.* Genotype-by-nutrient interactions assessed in European obese women. A case-only study. *Eur J Nutr.* 2006, 45:454-462.
- Schiffelers SLH, Saris WHM, Boomsma F, Van Baak MA. β -and β_2 -adrenorceptor-mediated thermogenesis and lipid utilization in obese and lean men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):2191-9.
- Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J. Genome-wide association scans shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity related traits. *PLoS Genet.* 2007; 3(7):1200-10.
- Seoane LM, Lage M, Al-Massadi O, Diéguez C, Casanueva FF. Role of ghrelin in the pathophysiology of eating behaviour. *Rev Med Univ Navarra.* 2004; 48(2):11-7.
- Serra-Majem L, Bautista-Castaño I. Etiology of obesity: two “key issues” and other emerging factors. *Nutr Hosp.* 2013; 28(supl. 5):32-43.

- Soriguer F, Morcillo S, Cardona F, Rojo-Martínez G, de la Cruz Almaráz M, Ruiz d Adana M de *et al*. Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *J Nutr.* 2006;136(9):2325-30.
- Spurlock ME, Houseknecht KL, Portocarrero CP, Cornelius SG, Willis GM, Bidwe CA. Regulation of PPAR γ but not obese gene expression by dietary fat supplementation. *J Nutr Biochem.* 2000;11:260-6.
- Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity.* 2008; 16(8):1961-5.
- Ukkola O, Tremblay A, Sun G, Chagnon YC, Bouchard C. Genetic variation at the uncoupling protein 1, 2 and 3 loci and the response to long-term overfeeding. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55:1008-1015.
- Vaccaro O, Mancini FP, Sabatino L, Colantuoni V, Riccardi G. Pro12Ala mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) and severe obesity: a case-control study. *Int J Obes Metab Relat Disord.* 2000;24:1195-9.
- Vidal-Puig A, Jimenez-Liñan M, Lowell BB, Hamann A, Hu E, Spiegelman B, Flier J, Moller DE. Regulation of PPAR γ gene expression by nutrition and obesity in rodents. *J Clin Invest.* 1996;97:2553-61.
- Yang M, Xu Y, Liang L, Xiong F, Liu G, Gong C *et al*. The effects of genetic variation in FTO rs9939609 on obesity and dietary preferences in Chinese Han children and adolescents. *PLoS One.* 2014; 9(8):e104574.
- Zhang XH, Wang XC, Zhao LJ, Sun CH. Effect of different post-weaning dietary compositions on body fat content and hormone-sensitive lipase gene expression in rats fed with high-fat diet. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2006;35(5):569-72.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425-32.

Papel da Metabolômica na Obesidade e Doenças Associadas

*Rodrigo Ramos Catharino, Cibele Zanardi Esteves, Diogo Noin de Oliveira,
Tatiane Melina Guerreiro e Felipe Gustavo Ravagnani*

Introdução

► Metabolômica

A grande quantidade de genomas disponíveis em domínio público tem ocupado os pesquisadores com o desafio de conectar os genes a suas funções, ou seja, o genótipo ao fenótipo. O desejo de entender a função dos genes descobertos recentemente impulsionou a análise sistemática dos níveis de expressão de componentes de um sistema biológico, tais como mRNA, proteínas e metabólitos, e o catalogamento global destes componentes tem dado origem a vários “OMAs” (o genoma, o proteoma, o metaboloma). Entender não apenas a rede de componentes, mas também como eles interagem, é uma das principais bases para o acesso aos sistemas biológicos (Figura 92.1).

Metabolômica caracteriza-se como o estudo sistemático completo da série de intermediários de baixo peso molecular, não proteicos, sintetizados endogenamente (o metaboloma) e contidos em uma célula, e que representam o produto final da expressão gênica. Dentre eles estão os aminoácidos, ácidos nucleicos, açúcares e lipídios. Assim, a partir da metabolômica surgiram subáreas, dentre elas a glicômica e a lipidômica. A metabolômica é uma importante plataforma bioquímica para o estudo de mecanismos e identificação de biocomponentes existentes nos organismos em diferentes condições fisiopatológicas, que revela potenciais biomarcadores e amplia a compreensão da

etiopatogenia de doenças. Uma vez conhecida a composição dos metabólitos, é possível prever, por exemplo, a ativação de determinados genes (nos casos de regulação conhecida), entender os mecanismos moleculares, avaliar o risco imediato para determinadas doenças de modo a poder intervir quando ainda em estágio subclínico, ou identificar novos biomarcadores de doenças e, assim, obter um diagnóstico.

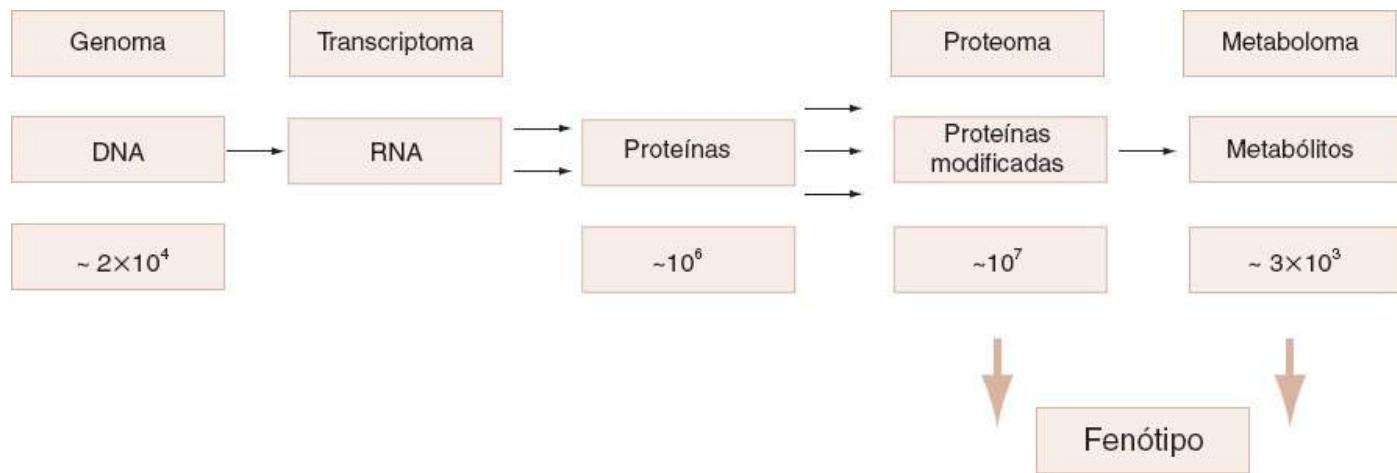


Figura 92.1 Relação da metabolômica com as outras “ômicas”.

Com o desenvolvimento de instrumentos analíticos cada vez mais modernos e com resolução e sensibilidade cada vez maiores, bem como de métodos cada vez mais precisos e exatos, houve um grande desenvolvimento na área de metabolismo celular, principalmente no que diz respeito às metodologias, que passaram a empregar análises por ressonância magnética nuclear (RMN) e por espectrometria de massas acoplada à cromatografia. Todo esse desenvolvimento analítico, juntamente com os estudos iniciais desenvolvidos por Linus Pauling e por Horning e Horning em 1971, levaram a um aumento exponencial no estudo de metabólitos celulares, principalmente a partir de meados da década de 1980. Outras áreas que também possibilitaram o crescimento dos estudos de metabolômica foram a Estatística e a Bioinformática, pois a análise de amostras complexas e o reconhecimento de padrões metabólicos promoveram tanto o desenvolvimento de ferramentas de análises estatísticas multivariadas quanto o processamento de grande quantidade de dados metabólicos extremamente complexos, tais como são os sistemas biológicos analisados.

As estratégias metabolômicas para identificação de biomarcadores podem ser

subdivididas em:

- *Metabolic profiling*: identificação e quantificação de um número predefinido de metabólitos, que geralmente são relacionados com vias metabólicas específicas
- *Metabolic fingerprint*: análises rápidas cuja função é fornecer a classificação da amostra. Também utilizadas como importantes ferramentas de *screening* para diferenciar estados biológicos (caso/controle, doença/saúde)
- *Metabolic footprint*: análise dos metabólitos secretados/excretados por um organismo
- *Metabolite target analysis*: análise quantitativa e/ou qualitativa de um ou de vários metabólitos conhecidos, relacionados com uma reação metabólica específica.

A Tabela 92.1 mostra algumas definições relacionadas com o estudo de metabolômica.

Técnicas analíticas utilizadas em análises metabolômicas

A metabolômica utiliza técnicas analíticas clássicas para a determinação qualitativa e quantitativa de metabólitos de uma amostra, tais como espectroscopia por infravermelho com transformada de Fourier (IV-TF), espectrometria de massas (EM ou MS), espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Dentre estas técnicas, as mais empregadas em metabolômica são EM e RMN, que vêm sendo utilizadas desde o final dos anos de 1970 para investigar mecanismos biológicos, progressão de doenças e perfil de metabólitos.

Tabela 92.1 Definições relacionadas com a metabolômica.

Termo	Definição
Metabólitos	Pequenas moléculas que participam de reações metabólicas e são necessárias para a homeostasia, crescimento e funções normais de uma célula
Metaboloma	O conjunto de todos os metabólitos de um organismo
Metabolômica	Identificação e quantificação de todos os metabólitos em um sistema biológico
	Análise quantitativa do conjunto de metabólitos de uma via bioquímica selecionada ou de uma classe específica de

<i>Profiling</i> metabólico	compostos. Isso inclui análises de alvos e a análise de uma grande quantidade de metabólitos, como, por exemplo, analitos que são precursores ou produtos de reações químicas
<i>Fingerprinting</i> metabólico	Escaneamento global e inespecífico para classificar amostras com base em metabólitos padrão ou “impressões digitais”, que mudam em resposta a doenças, fatores ambientais ou perturbações genéticas com o objetivo final de identificar possíveis metabólitos marcadores
<i>Footprinting</i> metabólico	Análise de <i>fingerprinting</i> de metabólitos extracelulares em meio de cultura de células como reflexo da excreção ou captação feita pelas células

► Ressonância magnética nuclear

A RMN é uma técnica espectroscópica na qual um campo magnético é incidido sobre a amostra, observando-se a “resposta” dos átomos a esta incidência. Geralmente é utilizada para detectar núcleos de átomos cujo *spin* total seja diferente de zero; isso significa que apenas os isótopos de átomos com número ímpar de nêutrons ou prótons são detectáveis por RMN, como, por exemplo, ^1H , ^{13}C e ^{15}N . A RMN fornece valiosas informações sobre a estrutura química de metabólitos, possibilitando a identificação e qualificação de ressonâncias decorrentes de centenas de metabólitos, o que proporciona uma visão abrangente do perfil metabólico de um organismo em um determinado período. Dentre as mais diversas estratégias, pode-se utilizar núcleos já previamente marcados com isótopos ^{13}C e ^{15}N para a obtenção de informações sobre o fluxo de moléculas através de vias metabólicas.

Essa técnica tem sido muito utilizada em diversos biofluidos tais como urina, bile, plasma, líquido cefalorraquidiano, saliva, fluido seminal e extratos e biopsia de tecidos, principalmente porque atende a vários critérios para uma técnica analítica ideal em metabolômica, dentre eles:

- Pouco ou nenhum preparo de amostras com agentes químicos e/ou físicos
- Bom custo/benefício, embora a aquisição e manutenção de um equipamento de RMN tenham altos custos financeiros e operacionais
- Baixa interferência
- Rapidez nas análises

- Consistência nas informações produzidas
- Reprodutibilidade
- Quantificação
- Análise não destrutiva.

Em humanos, vários metabólitos presentes na urina têm sido identificados por essa técnica, possibilitando o diagnóstico de vários erros inatos do metabolismo, estados patológicos, biomarcadores e eficácia de tratamentos medicamentosos. Com animais de experimentação, a urianálise por RMN tem sido muito importante para estudos de pré e pós-dose, uma vez que a coleta do fluido não é invasiva e também reflete períodos característicos do ciclo circadiano e estados fisiológicos pela presença, ausência ou modificações nas concentrações de metabólitos, inclusive de xenobióticos, tornando possível, também, o monitoramento da progressão ou tratamento de doenças. Além disso, em estudos toxicológicos, a RMN vem ganhando cada vez mais espaço, uma vez que essa técnica tem se mostrado bastante eficiente na identificação de toxinas presentes em figado e rins de ratos. Geralmente, utilizando-se uma sequência de pulso unidimensional simples, de 30 a 100 metabólitos são observados na urina, 20 a 30 metabólitos em plasma e soro e de 10 a 30 metabólitos em extratos teciduais.

As principais desvantagens na utilização dessa técnica estão relacionadas, principalmente, com a correta manutenção das amostras a fim de evitar alterações estruturais delas (em especial a deuteração da amostra); a supressão de sinal pelo sinal dominante da água presente em biofluidos, que pode ser minimizada por meio de processos de liofilização de amostras, embora possam existir prejuízos analíticos nesse processo, como a perda de componentes voláteis, por exemplo; e a quantidade maior de amostra necessária para a análise, em comparação com outras técnicas analíticas.

Estudos de RMN utilizando ^{13}C -RMN e ^{31}P -RMN têm sido cada vez mais desenvolvidos, principalmente para a separação de compostos que não têm separação completa pelo ^1H -RMN, especialmente em estudos de RMN envolvendo substrato marcados isotopicamente com isótopos estáveis, como no caso do estudo de proliferação tumoral envolvendo glicose marcada com ^{13}C .

► Espectrometria de massas

A espectrometria de massas (em inglês, *MS*) é uma técnica altamente sensível capaz identificar e quantificar compostos existentes em matrizes biológicas. Nesta técnica as moléculas serão inicialmente ionizadas e posteriormente analisadas de acordo com sua relação massa/carga (*m/z*). A ionização da amostra pode ocorrer por meio de inúmeras estratégias; dentre elas as mais comuns são ionização por *electrospray* (ESI), ionização química à pressão atmosférica (APCI), ionização/dessorção a *laser* assistida por matriz (MALDI) e ionização por elétrons (EI). A escolha do método de ionização depende da natureza da amostra e das moléculas-alvo de análise. Os sistemas de análise com base em espectrometria de massas têm sido utilizados para resolver compostos na faixa de nanomols/ ℓ a picomols/ ℓ e até fentomols/ ℓ , enquanto, comparativamente, a identificação por RMN está na faixa de 1 nmol/ ℓ ou superior. Quando tratamos de metabólitos para os quais já existe um padrão bioquímico, é possível combinar técnicas de separação para otimizar as análises. Para moléculas ainda desconhecidas como metabólitos de fármacos, compostos presentes em matrizes complexas ou produtos de degradação, pode-se utilizar a espectrometria de massas sequencial (MS/MS) para a identificação estrutural.

A técnica de MS pode utilizar uma combinação de até três fatores para rápida e eficiente identificação dos diferentes componentes de amostras biológicas:

- Alta exatidão de massas
- Análise de fragmentação de íons
- Softwares desenvolvidos com o objetivo de reconhecer padrões ou regras de fragmentação de estruturas moleculares e/ou reações em fase gasosa.

As análises por espectrometria de massas podem ser realizadas por meio de injeção direta de amostra na fonte de ionização ou ser acopladas a metodologias de separação tais como cromatografia líquida (LC-MS) ou cromatografia gasosa (GC-MS), alcançando elevados padrões de detecção, separação e quantificação de metabólitos.

A cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) fornece informações estruturais (principalmente quando os compostos já se encontram em bancos de dados), precisão quantitativa e alta capacidade de análise por amostras (mais de 100 amostras/dia). A sensibilidade desse método é, no mínimo, duas ordens de magnitude maior do que a da RMN. As limitações da GC são os altos tempos de

preparo de amostra e de análise. Como vantagem, a técnica apresenta grande quantidade de metabólitos já elucidados e estabelecidos em bancos de dados para consulta.

A grande vantagem da aplicação de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS) aos estudos metabolômicos consiste na grande flexibilidade dessas técnicas em estudos farmacológicos e toxicológicos. Diferentes combinações de fases móveis e estacionárias possibilitam a separação de inúmeros compostos, inclusive de compostos quirais, quando em condições adequadas. O número de análises por LC-MS gira em torno de 20 a 100 amostras/dia. Dentre as limitações técnicas pode-se citar a relativa dificuldade em se obter precisão quantitativa e o pré-tratamento de determinadas amostras, em especial aquelas com grande quantidade de proteínas. Recentemente, uma das técnicas mais promissoras é o acoplamento de cromatografia líquida de ultra-alta eficiência (UHPLC) à espectrometria de massas. Com diâmetro de partículas de separação bem menor (inferior a 2 mm), colunas mais bem empacotadas e trabalhando em altíssimas pressões no sistema de bombas, as análises realizadas são mais rápidas, mais bem resolvidas, com economia de solventes da fase móvel, produzindo menos resíduos, e com redução no tempo de retenção das amostras, aumentando significativamente o custo/benefício das análises.

Outra técnica para a separação de compostos, embora não cromatográfica, mas com igual importância é a eletroforese capilar acoplada à espectrometria de massas (CE-MS). A vantagem desse método é a alta resolução, podendo ser uma alternativa complementar como técnica de separação prévia, tal como a cromatografia líquida e gasosa.

Aplicações da metabolômica em obesidade e doenças associadas

► Obesidade

O atual aumento de doenças associadas à dieta continua a ser um problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, e o número de pacientes obesos vem aumentando em todo o mundo. Desta maneira, é fortemente exigida a descoberta de biomarcadores que conduzam à detecção e à prevenção da obesidade.

precocemente. Neste contexto, a metabolômica surge como uma ferramenta importante para a compreensão dos processos metabólicos envolvidos com a obesidade e da resposta metabólica dos indivíduos quando submetidos à variação de dieta. A metabolômica pode fornecer uma visão mais abrangente dos mecanismos envolvidos na obesidade e auxiliar na determinação de biomarcadores diretos e indiretos da doença; além disso, a descoberta de biomarcadores de risco de obesidade pode revelar caminhos etiológicos que ajudem a identificar indivíduos que potencialmente poderão desenvolver a doença.

Nos últimos anos, a metabolômica tem sido aplicada para examinar mudanças de perfil de metabólitos envolvidos no ganho de peso e na obesidade. Em destes estudos a forte evidência de que alterações no perfil de aminoácidos estão associadas à obesidade. Resultados recentes têm mostrado anormalidades nas funções mitocondriais e no metabolismo de metionina em ratos obesos Zucker (fa/fa). Análises feitas por ¹H-RMN têm mostrado aumento na concentração de ácidos graxos e triglicerídios e análises de ³¹P-RMN mostraram acentuado decréscimo na razão trifosfato de adenosina (ATP)/difosfato de adenosina (ADP) em tecido hepático desses ratos. Além disso decréscimo nos níveis de glutatona e na razão ácidos graxos poli-insaturados/ácidos graxos monoinsaturados também foi demonstrado. Todos esses resultados indicam estado energético hepático reduzido. Outros experimentos com ratos Zucker (fa/fa) e análises por GC-MS mostraram que os principais marcadores identificados foram ureia, ácido araquidônico e tocoferol, enquanto análises por UHPLC-MS identificaram taurocolato aumentado nesses animais. Taurina é sintetizada a partir do aminoácido essencial metionina, e alguns estudos sugerem que mudanças no metabolismo de taurina estão relacionadas com o desenvolvimento de diabetes.

Análise em sangue e tecido hepático de ratos obesos, por intermédio de ¹H-RMN e ³¹P-RMN, revelou que a obesidade desenvolvida por esses animais estava relacionada com o acúmulo de lipídios no fígado, uma vez que na obesidade ocorrem mudanças no metabolismo de ácidos graxos que levam à infiltração de lipídios no fígado e está associada a doenças hepáticas não alcoólicas (DHNA). Esse grupo de DHNA compreende uma faixa de doenças que vai de esteatose até esteato-hepatites não alcoólicas, que culminam em fibrose e cirrose. Infiltreação de lipídios no fígado pode ocorrer pelo aumento na captação ou síntese de ácidos graxos ou pela redução da excreção ou catabolismo dos lipídios. Nesse trabalho verificou-se que havia

comprometimento do balanço energético (baixa [ATP/ADP]) com decréscimo na atividade mitocondrial e aumento na atividade glicolítica. Diferenças mais evidentes ocorreram pelo aumento acentuado de metionina e decréscimo na concentração de betaina em animais obesos, o que sugere alteração no metabolismo de metionina. Níveis reduzidos de glutationa, bem como redução na razão [ácidos graxos poli-insaturados/ácidos graxos monoinsaturados] também foram encontradas em ratos obesos, indicando aumento do estresse oxidativo e da peroxidação de lipídios.

Metabólitos presentes em plasma e fígado de ratos submetidos a dieta normal e hiperlipídica foram analisados por espectrometria de massas e posterior avaliação estatística por PLS-DA. Os dois grupos de animais foram discriminados, sendo que os biomarcadores responsáveis por esta discriminação foram lipídios e seus metabólitos, monossacarídis, aminoácidos, compostos ácidos e serotonina. A dieta hiperlipídica provocou aumento de metabólitos de lipídios e diminuiu os intermediários do metabolismo lipídico, indicando mudança do metabolismo lipídico e de energia, já que houve acúmulo de gordura pela diminuição da β -oxidação. O estudo demonstrou que níveis de muitos metabólitos como serotonina, betaina, ácido úrico e ácido pipecólico estão relacionados, positiva ou negativamente, com doenças associadas à obesidade.

Estudos em plasma encontraram moléculas que diferenciavam grupos de pessoas saudáveis e obesas. Concentrações plasmáticas de glicina, glutamina e glicerofosfatidilcolina 42:0 (PC 42:0) encontram-se aumentados em obesos, enquanto PC 32:0, PC 32:1 e PC 40:5 encontram-se diminuídos quando comparados com indivíduos saudáveis.

► Diabetes e doenças cardiovasculares

As doenças mais comuns associadas à obesidade são as doenças cardiovasculares e o diabetes, sendo exatamente essas alterações patológicas alvos do estudo metabolômico. Nos últimos anos tem crescido o interesse em utilizar as ferramentas analíticas metabolômicas para o estudo de diabetes a fim de compreender o metabolismo em várias espécies de modelos animais e até aplicá-las nos estudos clínicos. Espera-se, com isso, a identificação de biomarcadores que possam predizer o desenvolvimento de doenças e os fatores de risco relacionados. Vários modelos animais são utilizados nos estudos fisiopatológicos de diabetes e suas complicações. O rato obeso Zucker (fa/fa) e

o camundongo C57BL/KsJ db/db representam importantes modelos para o estudo de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Ambos os modelos citados apresentam distúrbios autossônicos recessivos que produzem um defeito no gene do receptor de leptina, afetando a regulação da massa corporal e a homeostasia energética. Vários estudos têm utilizado este modelo animal para determinar biomarcadores para o diabetes a partir da análise de biofluidos e tecidos biológicos desse modelo animal. Cavalos também têm sido modelos animais utilizados para o estudo desse tipo de diabetes devido à alta incidência desse distúrbio metabólico.

Em camundongos db/db, a concentração de insulina está aumentada nos primeiros 8 a 10 meses de vida, sendo que, após esse período, ocorre declínio nessa concentração para níveis abaixo do níveis de controles não diabéticos. Esse camundongo apresenta sinais clínicos de resistência à leptina, hiperfagia, obesidade e resistência à insulina (RI), todos sintomas relacionados com o DM2. O rato obeso Zucker (fa/fa) exibe sinais de resistência à leptina, obesidade, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, hiperglicemias em jejum e DM2. Análises de urina de camundongo db/db mostraram maior excreção de β -hidroxibutirato e acetona, enquanto intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs) como citrato, 2-oxoglutarato e fumarato, bem como alantoína, creatina, N-metilnicotinamida, hipurato, meta-hidroxifenil ácido propiônico e sulfato indoxil estavam reduzidos com o aumento da idade.

Em estudo realizado com urina de humanos com DM2 por meio de ^1H -RMN, foi detectado aumento na concentração relativa de acetoacetato, acetato, n-butirato, α -hidroxila-n-butirato, N-dimetilglicina, dimetilamina, N-metilnicotinamida e N-acetilaspartato. Decréscimo na concentração relativa foi encontrado para creatinina, grupos N-acetil (incluindo proteínas), N-metilnicotinamida, amino-hipurato, hipurato, fenilacetil-glicina, alantoína, fumarato e succinato. Essa grande quantidade de metabólitos alterados contribui muito para a separação desse modelo humano dos modelos animais analisados concomitantemente por meio de análise estatística multivariada.

Outro estudo comparou a flora intestinal e sua interação com ratos obesos Zucker homozigotos (fa/fa) a ratos magros Zucker heterozigotos (fa/-) e homozigotos magros (-/-), que, ao contrário do Zucker (fa/fa), não desenvolvem resistência à insulina. Nesse estudo, ratos Zucker apresentaram níveis mais elevados de acetato e níveis

reduzidos de hipurato e creatinina, tendo a creatinina os valores mais discrepantes entre os grupos. Em relação ao Zucker (fa/fa) e o Zucker (-/-), o que difere no espectro do plasma é o acetoacetato, com níveis mais elevados no Zucker (fa/fa). Outro dado encontrado é que, no plasma do Zucker (fa/fa), há níveis mais elevados de lipoproteínas de densidade baixa (LDL-colesterol) e níveis reduzidos de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-colesterol).

Hipurato é um cometabolito do ácido benzoico, que pode ser produzido por vários tipos de microrganismos intestinais a partir de outros compostos aromáticos ou polifenólicos de baixo peso molecular, sendo conjugado à glicina na mitocôndria e excretado na urina. Assim, alimentação dos grupos analisados foi controlada e constante; acredita-se que as diferenças estejam relacionadas com a atividade metabólica distinta da flora intestinal entre os grupos. Há um consenso de que o hipurato na urina está positivamente relacionado com o fenótipo magro.

Estudos recentes sugerem que a associação entre o metabolismo da flora e o metabolismo do hospedeiro está, direta ou indiretamente, relacionada com o desenvolvimento de RI, DM2 e doenças hepáticas não alcoólicas. Para esse último, foram encontradas, em camundongos 129S6, conhecidos por serem suscetíveis a doenças associadas ao DM2, desregulação no metabolismo de colina relacionada com microrganismos intestinais que, durante a conversão de colina a metilaminas em dietas ricas em lipídios, reduzem a biodisponibilidade de colina e mimetizam os efeitos de dietas deficientes de colina, levando a doenças hepáticas não alcoólicas.

Para o DM2, vários metabólitos têm sido detectados como possíveis biomarcadores por análises por meio de ¹H-RMN, dentre eles creatina, acetato, betaina, corpos cetônicos, alanina e glicose que estão, normalmente, com níveis alterados em indivíduos com esse tipo de diabetes. Estudos com GC-MS e LC-MS de lipídio séricos de pacientes com DM2, combinados com análises estatísticas multivariadas, têm se mostrado muito eficientes para caracterizar e identificar indivíduos pertencentes a esse grupo. Foram encontrados níveis elevados de dois tipos de fosfoetanolaminas e decréscimo de dois tipos de lisofosfocolinas nesse grupo.

Em modelos de DM2 têm-se verificado repostas metabólicas associadas a estresse sistêmico, mudanças no ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs) e perturbações no metabolismo de nucleotídios e de metilamina. Análises recentes de ácidos graxos

plasmáticos feitas por GC-MS em voluntários com DM2 também têm indicado que a principal diferença entre esses indivíduos e indivíduos saudáveis consiste na mudança na concentração de ácidos graxos, em particular as mudanças em C16:0, C18:0 e C18:1.

Em cultura de células β pancreáticas, produtoras de insulina, demonstrou-se, por meio de análises por GC-MS, que quando essas células em cultura são estimuladas por concentrações altas e baixas de glicose no meio, há alterações em vários metabólitos, principalmente relacionados com o ciclo de Krebs e a via das pentoses fosfato. Além disso, houve modificações nos níveis de alguns aminoácidos, alguns deles neoglicogênicos. Esse estudo traz um bom modelo para experimentos sobre glicotoxicidade.

Em relação aos efeitos de tratamentos medicamentosos para DM2 sobre o perfil metabólico de indivíduos tratados, estudos mostraram o efeito de 3 fármacos utilizados nesse tratamento: metilformina, repaglinida e rosiglitazona. Foram realizadas análises por GC-MS, havendo alterações significativas em vários metabólitos séricos, com aumento para valina, maltose, glutamato, urato, butanoato e ácidos graxos de cadeia longa (C16:0, C18:1, C18:0, octadecanoato e araquidonato) e decréscimo para glicuronolactona, lisina e lactato. Os 3 fármacos reduziram os altos níveis de glutamato sérico em pessoas com DM2. Entretanto, rosiglitazona foi mais eficaz na redução dos níveis anormais de vários metabólitos tais como valina, lisina, glicuronolactona, C16:0, C18:1, urato e octadecanoato, sugerindo ser essa substância mais eficiente que as outras 2 para alterar o metabolismo em pacientes com DM2.

Outro tratamento proposto para o diabetes consiste em terapias antioxidantes. Em trabalho recente foi ministrado, a ratos adultos com DM1 induzido por estreptozotocina, extrato da alga *Dunaliella salina*, alga que contém grandes concentrações de carotenoides. Após a administração intragástrica do extrato da alga, foi realizado um *fingerprinting* da urina desses animais por meio de eletroforese capilar. Fígado, cérebro, sangue e tecido adiposo lombar foram coletados. Foram realizadas análises de glicose, triglicerídios (TG), colesterol, ureia, 8-isoprostanato, produtos de peroxidação lipídica (TBARS), glutatona, ácidos orgânicos (acetoacetato, 3-hidroxibutirato, lactato e piruvato), urato e α -tocoferol. A ingestão desse extrato melhorou quase todos os parâmetros analisados, trazendo-os para níveis considerados mais benéficos para os

animais diabéticos, exceto pelo aumento na hiperglicemia e excreção aumentada de 8-isoprostano na urina.

Em doenças cardiovasculares, a metabolômica tem sido utilizada para analisar metabólitos plasmáticos, lactato, hipoxantina e ionosina (produtos finais de catabolismo de monofosfato de adenosina) e, principalmente, metabólitos relacionados com processos aterogênicos, de fibrilação atrial, hipoxia e vias pró-inflamatórias. Existe grande interesse em analisar a composição de ácidos graxos plasmáticos e intracelulares, bem como o próprio colesterol, composição de membranas, metabolismo e transporte de ácidos graxos, reações anapleróticas relacionadas com o ciclo de Krebs e o metabolismo energético, marcadores de dano oxidativo e de sinalização intra e extracelulares.

Todas as alterações apresentadas anteriormente mostram como é promissora a área de investigação sobre os metabólitos relacionados com a obesidade e as doenças associadas a ela, uma vez que há grandes possibilidades de descoberta de biomarcadores que possibilitarão auxiliar no diagnóstico, na determinação da progressão de doenças e na verificação da eficácia de tratamentos medicamentosos ou nutricionais.

Biomarcadores, saúde individualizada e metabolômica

Um dos maiores interesses nos estudos de metabolômica é a determinação de possíveis biomarcadores de alterações metabólicas e/ou estados patológicos. Com as metodologias descritas anteriormente (RMN, GC-MS, LC-MS, HPLC-MS, UHPLC-MS, CE-MS, dentre tantas outras existentes) existem plenas condições para a pesquisa descoberta e até mesmo o desenvolvimento de biomarcadores, beneficiando inúmeras áreas.

A indústria farmacêutica será capaz de reduzir muito o custo para os testes de medicamentos e para o acompanhamento da eficácia de tratamentos medicamentosos, predizendo com maior exatidão sobre possíveis graus de toxicidade. Empresas do setor farmacêutico e químico mundial já utilizam, em estudos pré-clínicos, métodos metabolômicos, no caso, RMN de urina de pacientes, para avaliar a hepatotoxicidade de um determinado composto, verificando que os que utilizavam a substância tinham depleção de intermediários do ciclo de Krebs e de ácidos carboxílicos de cadeia

média. Estudo *in vitro* desse composto mostrou que ele causava prejuízo ao metabolismo de ácidos graxos. Outro fator importante a ser considerado é a vantagem de a urina e o sangue poderem ser utilizados para estudos toxicológicos, uma vez que representam muito bem o estado metabólico dos indivíduos e são facilmente obtidos por meio de coletas praticamente não invasivas.

A área de transplantes é outra que poderá se beneficiar muito com a descoberta de biomarcadores, uma vez que já é possível avaliar a eficácia de um transplante de órgãos por um “*profiling* metabólico”, verificando quais metabólitos estão alterados e correlacionar esta alteração a aceitação ou rejeição deles pelo organismo do receptor, além de ser possível realizar o acompanhamento do caso.

A metabolômica também trará grandes contribuições na área de nutrição, pois possibilitará analisar como a alimentação e seus nutrientes interferem no metabolismo dos indivíduos, além de possibilitar a análise de como tornar mais biodisponíveis determinados nutrientes. Terapias nutricionais poderão ser mais bem acompanhadas, verificando sua eficácia e tornando possível que haja um atendimento voltado para a saúde individualizada de pacientes, com base no perfil metabólico individual deles. O delineamento correto de estudos metabolômicos, principalmente no que se refere à escolha do método analítico a ser utilizado nas análises, é crucial para o bom desenvolvimento e detecção de biomarcadores. A má escolha pode comprometer ou mesmo invalidar todo o procedimento, impedindo a reproduzibilidade e a validação de métodos. O delineamento experimental deve levar em consideração alguns itens, tais como:

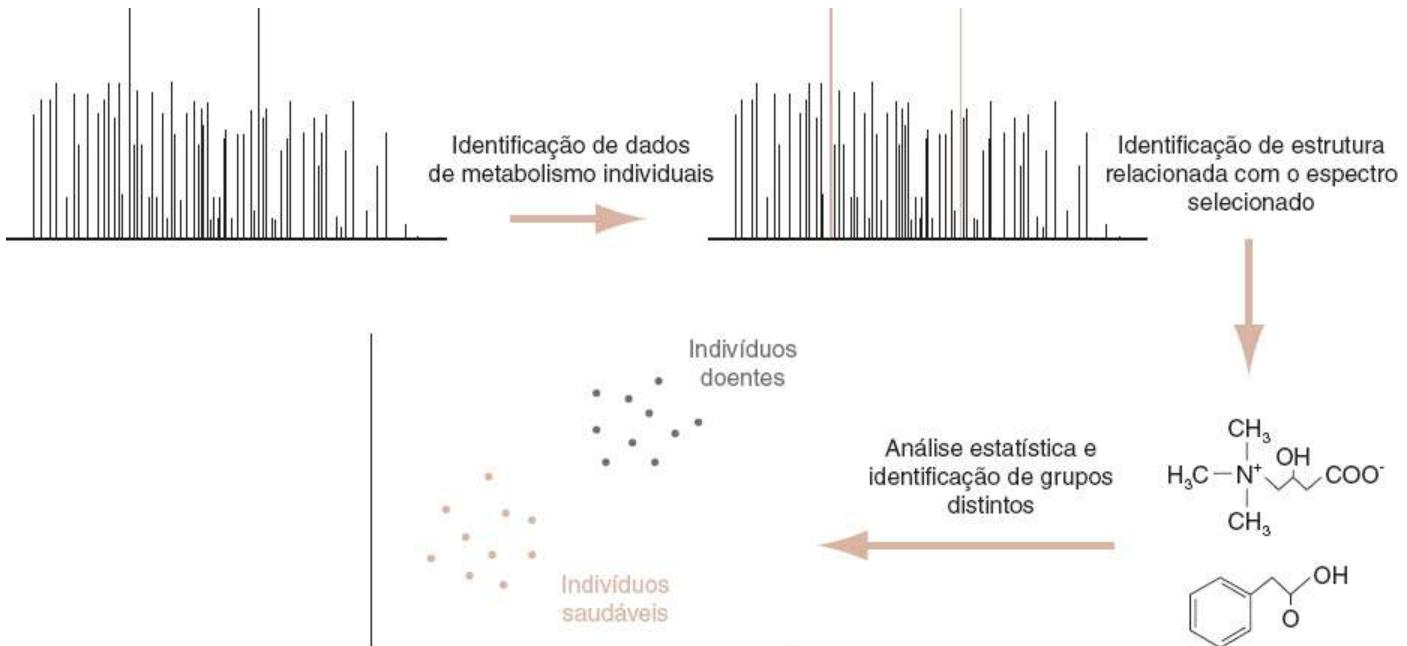


Figura 92.2 Processo de identificação molecular em metabolômica.

- Incluir um número amostral adequado
- Preocupar-se com a otimização dos equipamentos analíticos e dos protocolos de preparo de amostras
- Atentar para as formas de processamento de dados para que não haja perda de informação importante para a tomada de decisões, principalmente no que se refere às análises estatísticas multivariadas
- Estocar corretamente os resultados em bancos de dados metabolômicos, obedecendo padrões internacionais.

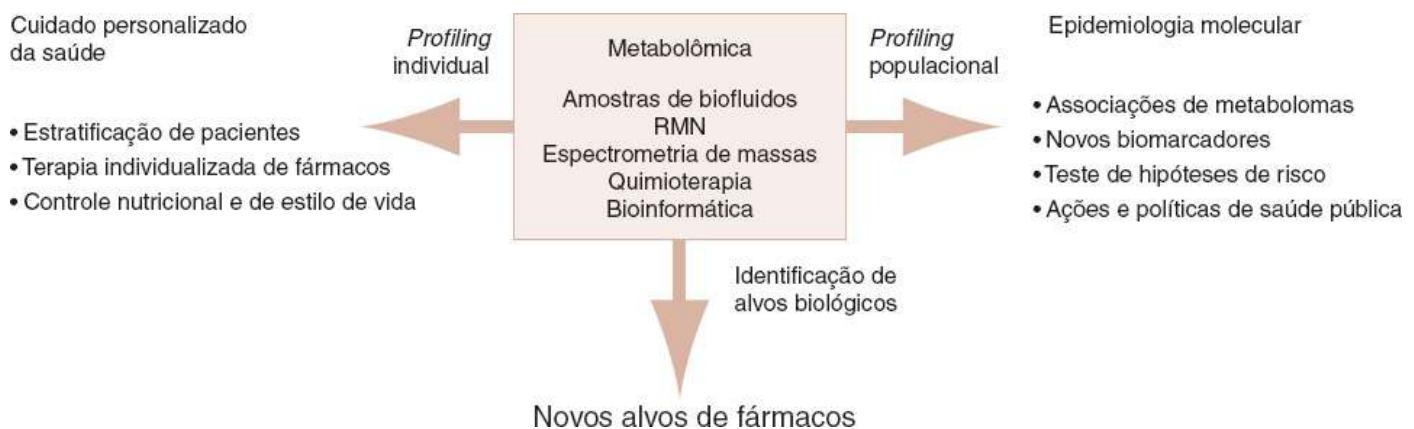


Figura 92.3 Algumas áreas de aplicação da metabolômica.

É necessário um controle de qualidade muito rigoroso para que os estudos possam ser bem elaborados, conduzidos e produzam respostas adequadas. A Figura 92.2 mostra como é o processo de descoberta em metabolômica.

Embora seja apenas o primeiro passo para que toda essa verdadeira revolução na maneira de ver o metabolismo aconteça, a determinação de biomarcadores é o ponto mais importante de todo o processo, pois somente depois que esses compostos biomarcadores são identificados é que seus significados biológicos podem ser determinados. A Figura 92.3 mostra algumas áreas de aplicação da metabolômica.

Análises estatísticas em metabolômica

Com o desenvolvimento da área de bioinformática, principalmente na última década do século 20 e início do século 21, várias ferramentas estatísticas puderam colaborar para os estudos das “ômicas” de maneira geral, principalmente em análises multivariadas. Análises estatísticas multivariadas consistem em procedimentos estatísticos capazes de correlacionar variáveis distintas e verificar como elas se distribuem nos grupos analisados, como interagem e como devem ser trabalhadas para produzir análises mais exatas e precisas possíveis.

Nos estudos metabolômicos são comuns as seguintes análises: ANOVA, teste de Bonferroni, análise de componente principal (PCA), projeção ortogonal de mínimos quadrados (O-PLS), projeção de mínimos quadrados (PLS), projeção de mínimo quadrados parciais para análise discriminante de estruturas latentes (PLS-DA), análises de algoritmos, análise discriminante funcional (DFA), espectroscopia de correlação total estatística (STOCSY) e heteroespectroscopia estatística (variação derivada da STOCSY com a finalidade de tornar possível a coanálise de dados obtidos a partir de diferentes técnicas espectroscópicas). Cada um desses testes estatísticos atende a uma necessidade específica no trabalho com os dados obtidos nas técnicas analíticas e a escolha do mais adequado é fundamental para a correta interpretação dos resultados.

Banco de dados metabolômicos

Em 2004, com o lançamento do Projeto do Metaboloma Humano, cujo objetivo é esforços são para identificar e quantificar todos os metabólitos detectáveis no

organismo humano, houve a necessidade de ser criado um banco de dados que pudesse dar base para a pesquisa, acesso livre a informações sobre metabólitos e possibilitasse troca de informações entre pesquisadores de todo o mundo sobre o metaboloma humano. Foi criado então o Banco de Dados do Metaboloma Humano (HMDB, d *Human Metabolome Database*). Nesse banco de dados *online* é possível consultar informações sobre inúmeros metabólitos por meio do MetaboCard, um registro com todas as informações sobre o metabólito pesquisado, e acessar todo o conteúdo relacionado com o metaboloma humano, encontrando referências e até mesmo podendo realizar *download* de grande parte do conteúdo disponível. Aproximadamente 100 novos compostos são inseridos a cada mês.

Considerações finais

A área de metabolômica é, sem dúvida, a área do conhecimento que mais tende a crescer nas próximas décadas, pois a compreensão de como alterações metabólicas estão associadas ao desenvolvimento de processos patológicos e às vias de sinalização desperta muito interesse. Além disso, a possibilidade de verificar a progressão de doenças e averiguar a eficácia de tratamentos sobre o metabolismo torna as análises metabolômicas poderosas ferramentas na área médica, biomédica, farmacêutica, veterinária, nutrição, dentre outras. A pesquisa de alto nível e o aprimoramento analítico serão peças fundamentais para que, futuramente, se tenham inúmeros biomarcadores conhecidos e o atendimento individualizado possa ser uma realidade, de fato, possibilitando que os conhecimentos científicos possam ser revertidos em melhorias para a sociedade.

Bibliografia recomendada

- Adams SH. Emerging perspectives on essential amino acid metabolism in obesity and the insulin-resistant state. American Society of Nutrition. Adv Nutr. 2011; 2:445-56.
- Bao Y, Zhao T, Wang X *et al.* Metabonomic variations in the drugtreated type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. J Proteome Res. 2009; 8(4):1623-30.
- Chen P, Liu J. Metabonomics and diabetes mellitus. Adv Ther. 2007; 24(5):1036-45.
- Dettmer K, Aronov PA, Hammock BD. Mass spectrometry-based metabolomics. Mas

- Spectrom Rev. 2007; 26(1):51-78.
- Emwas AHM, Salek RM, Griffin JL *et al.* NMR-based metabolomics in human diseases diagnosis: applications, limitations and recommendations. Metabolomics. 2013; 9:1048-72.
- Faber JH, Malmstrom D, Toft *et al.* Metabonomics in diabetes research. Journal of Diabetes Science and Technology. 2007; 1(4):549-57.
- Fernandez C, Fransson U, Hallgard *Eet al.* Metabolomic and proteomic analysis of a clonal insulin-producing beta-cell line (INS-1 832/13). J Proteome Res. 2008 7(1):400-11.
- Gipson GT, Tatsuoka KS, Ball RJ *et al.* Multiplatform investigation of the metabolome in a leptin receptor defective murine model of type 2 diabetes. Mol Biosyst. 2008; 4(10):1015-23.
- Greef J, Hankemeier T, McBurney RN. Metabolomics-based systems biology and personalized medicine: moving towards n = 1 clinical trials? Pharmacogenomics. 2006; 7(7):1087-94.
- Griffin JL. The Cinderella story of metabolic profiling: does metabolomics get to go to the functional genomics ball? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2006 361(1465):147-61.
- Griffin JL, Vidal-Puig A. Current challenges in metabolomics for diabetes research: a vital functional genomic tool or just a ploy for gaining funding? Physiol Genomics. 2008; 12:34(1):1-5.
- Griffiths WJ, Wang Y. Mass spectrometry: from proteomics to metabolomics and lipidomics. Chem Soc Rev. 2009; 38(7): 1882-96.
- Guerreiro TM, de Oliveira DN, Ferreira MS, Catharino RR. High-throughput analysis by SP-LDI-MS for fast identification of adulterations in commercial balsamic vinegars. Anal Chim Acta. 2014; 838: 86-92.
- Kaddurah-Daouk R, Kristal BS, Weinshilboum RM. Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008; 48:653-83.
- Kell DB. Metabolomic biomarkers: search, discovery and validation. Expert Rev Mol Diagn. 2007; 7(4):329-33.
- Kim HJ, Kim JH, Noah *Set al.* Metabolomic analysis of livers and serum from high-fat diet induced obese mice. J Proteome Res. 2011; 10:722-31.
- Kim SH, Yang SO, Kim H *Set al.* 1 H-nuclear magnetic resonance spectroscopy-based metabolic assessment in a rat model of obesity induced by a high-fat diet. Anal Bioanal Chem. 2009; 395(4):1117-24.
- Larive CK, Brading GA, Dingens MM. NMR spectroscopy for metabolomics an

- metabolomic profile. *Anal Chem*. 2014.
- Lenz EM, Wilson ID. Analytical strategies in metabolomics. *J Proteome Res*. 2007; 6(2):443-58.
- Lewis GD, Asnani A, Gerszten RE. Application of metabolomics to cardiovascular biomarker and pathway discovery. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(2):117-23.
- Mayr M. Metabolomics – Ready for the prime time? *Circ Cardiovasc Genet*. 2008; 1:58-65.
- Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: Metabonomics. *Nature*. 2008; 455(7216):1054-6.
- Qiu Y, Rajagopalan D, Connor SC *et al*. Multivariate classification analysis of metabolomic data for candidate biomarker discovery in type 2 diabetes mellitus. *Metabolomics*. 2008; 4:337-46.
- Ruperez FJ, Garcia-Martinez D, Baena *et al*. Dunaliella salina extract effect on diabetic rats: metabolic fingerprinting and target metabolite analysis. *J Pharm Biomed Anal*. 2009; 49(3): 786-92.
- Salek RM, Maguire ML, Bentley *et al*. A metabolomic comparison of urinary changes in type 2 diabetes in mouse, rat, and human. *Physiol Genomics*. 2007; 29(2):99-108.
- Waldram A, Holmes E, Wang Y *et al*. Top-down systems biology modeling of host metabotype-microbiome associations in obese rodents. *J Proteome Res*. 2009; 8(5):2361-75.
- Wishart DS, Tzur D, Knox *et al*. HMDB: the human metabolome database. *Nucleic Acids Res*. 2007; 35(Database issue):D521-6.ss.
- Zeng MC, Che Z, Liang Y *et al*. GC-MS based plasma metabolic profiling of type 2 diabetes mellitus. *Chromatographia*. 2009; 69:941-8.
- Zhang A, Sun H, Wang X. Power of metabolomics in biomarker discovery and mining mechanisms of obesity. *Obesity Reviews*. 2013; 14(4):344-9.

Xenobióticos na Gênese da Obesidade

Daniel Soares Freire

Introdução

Todos sabem que a obesidade vem crescendo de maneira alarmante, tanto em sua prevalência quanto em sua precocidade de instalação, tornando a questão um problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento. No Brasil esta realidade não é diferente: a prevalência de obesidade entre adultos duplicou entre 1975 e 1989, e entre crianças e adolescentes, praticamente triplicou entre 1975 e 1997. O prognóstico deste cenário para a saúde da população é sombrio, uma vez que a chance de um adolescente obeso vir a apresentar obesidade na vida adulta ultrapassa 60%.

A visão mais tradicional atribui a obesidade ao consumo excessivo de calorias em associação a um gasto energético reduzido, propiciado por um estilo de vida que não inclui prática de atividades físicas regulares, em um indivíduo com predisposição genética para acúmulo de tecido adiposo. Contudo, ainda há bastante incerteza em relação à etiologia da obesidade, até mesmo porque, em diversas sociedades, não se observou aumento de consumo calórico ou do sedentarismo no decorrer do século 20 de tal magnitude que pudesse explicar o crescimento da prevalência de obesidade da maneira como ocorreu.

Nos últimos anos vem sendo destinada maior atenção a fatores do ambiente intrauterino que poderiam interferir na saúde do indivíduo na sua vida adulta, aumentando o risco de doenças tais como diabetes, hipertensão, neoplasias, doenças neuropsiquiátricas, respiratórias e cardiovasculares. Além disso, há diversas evidências que associam o estado nutricional do feto ao risco de desenvolvimento de obesidade, síndrome metabólica e doença arterial coronariana e cerebrovascular na

vida adulta.

A ligação da desnutrição fetal com o risco de determinadas doenças na vida adulta é explicada por adaptações sofridas pelo feto para resistir ao ambiente intrauterino desfavorável e pobre em nutrientes essenciais. Estas adaptações incluem redistribuição de fluxo sanguíneo para privilegiar tecidos nobres, como o sistema nervoso central (o que resulta em atraso do desenvolvimento de órgãos tal como o fígado), alterações metabólicas (redução da utilização periférica de glicose, isto é, resistência insulínica) e alterações endócrinas (aumento da produção de cortisol, redução de insulina, fator de crescimento semelhante à insulina 1 [IGF-1] e hormônio do crescimento [GH]). O resultado consiste no “fenótipo econômico”, descrito por Hales e Barker em 1992, o qual só se mantém magro na vida adulta à custa de baixa ingestão de calorias e elevada atividade física; se passar a ingerir quantidades relativamente “normais” de nutrientes, este indivíduo torna-se obeso e apresenta todas as morbidades associadas à resistência insulínica.

De modo interessante, a programação metabólica que ocorre durante fases muito precoces da vida pode interferir nas gerações subsequentes, mesmo se estas não passarem por qualquer agravo durante seu desenvolvimento. Patel e Srinivasan desenvolveram um modelo experimental para estudar este fenômeno. Filhotes de ratos com 4 dias de vida foram alimentados por gavagem com uma dieta rica em carboidratos durante 20 dias, sendo depois desmamados e mantidos com ração convencional para ratos. Este grupo, denominado 1-HC, foi comparado com filhotes alimentados por gavagem com uma dieta semelhante ao leite de rata (para excluir interferência do método de alimentação) e com um grupo-controle que foi amamentado pelas mães. A primeira alteração observada no grupo 1-HC foi hiperinsulinemia, detectada em 24 h e persistiu durante toda a vida adulta dos animais. O consumo *ad libitum* de ração era 10 a 15% maior nestes animais do que nos grupos-controle, e aos 55 dias de vida, o peso corporal do grupo 1-HC já era significativamente maior. Aos 75 dias o teste de tolerância à glicose oral (TTGO) se mostrou alterado e aos 100 dias de vida, os ratos do grupo 1-HC estavam obesos. Ao exame microscópico, o pâncreas destes animais mostrava aumento do número de pequenas ilhotas e de células com imunoexpressão positiva para insulina.

Um achado intrigante do experimento descrito foi a transferência do fenótipo das

ratas do grupo 1-HC para sua prole. As ratas grávidas 1-HC, mesmo ingerindo ração convencional *ad libitum*, exibiam hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia. A prole, aparentemente normal (grupo 2-HC), foi amamentada pelas mães 1-HC ou por ratas normais. Em qualquer um dos casos, o grupo 2-HC apresentou várias das características metabólicas de suas mães, tais como hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, obesidade e presença de alterações morfológicas das ilhotas. Em um experimento posterior, a restrição calórica ao grupo 1-HC em 15% resultou em redução do peso e normalização da hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia. Curiosamente, as ratas 1-HC com restrição calórica deram à luz filhotes normais, sem tendência a obesidade e hiperinsulinemia. Estes experimentos demonstram de maneira harmônica como modificações precoces no estado nutricional podem levar a consequências metabólicas tardias, inclusive interferindo em gerações subsequentes, e que existe uma “plasticidade” e reversibilidade da reprogramação metabólica.

Pode-se então entender a reprogramação metabólica como um processo adaptativo que ocorre em resposta a um estímulo externo em determinada fase da vida. Sua ocorrência envolve mecanismos epigenéticos, como metilação de DNA, acetilação de histonas e alteração da estrutura da cromatina, o que possibilita a transferência do fenótipo pelas gerações.

A maior parte dos estudos que avaliou os efeitos do ambiente intrauterino na reprogramação metabólica teve como foco a oferta de nutrientes. Contudo, o estado nutricional não é a única influência externa no feto que poderia ter consequências na vida adulta. Há expressiva evidência de que a exposição *in utero* a poluentes ambientais poderia alterar o desenvolvimento por meio de *imprinting* genômico ou modificações da expressão de determinados genes, o que não levaria necessariamente a malformações congênitas, mas a distúrbios funcionais que só viriam a se manifestar posteriormente, como maior suscetibilidade à obesidade e a alterações metabólicas. Um exemplo clássico desta influência é a ocorrência de obesidade em filhos de mulheres que fumaram na gestação. Estas crianças tipicamente apresentam retardo de crescimento intrauterino seguido de *catch-up* na puberdade e obesidade na vida adulta. Esta hipótese toxicológica para a gênese da obesidade torna-se ainda mais interessante quando se observa o paralelismo entre o crescimento da prevalência de sobrepeso com o aumento da produção de substâncias químicas sintéticas nos últimos 100 anos (Figura 93.1).

Nas próximas seções serão discutidas evidências que apontam para a associação entre exposição a agentes químicos em um período crítico do desenvolvimento fetal e ocorrência de obesidade na vida adulta. A obesidade deixaria de ser, então, apenas a consequência de inadequação de hábitos em um indivíduo suscetível, e passaria a incluir um componente toxicológico em sua etiologia.

Xenobióticos, poluentes orgânicos persistentes e interferentes endócrinos

O conceito de interferência endócrina, segundo o qual substâncias exógenas modulariam diversos eixos endócrinos, começou a ser debatido após a publicação do livro *Our Stolen Future*, em 1996. Desde então, o assunto foi tema de muita controvérsia, principalmente sobre quais agentes poderiam causar efeitos nas concentrações a que os animais e seres humanos são habitualmente expostos. No entanto, estudos posteriores indicam que estas substâncias não apresentam uma dinâmica de efeito dose-resposta tradicional, e que em algumas situações, a exposição a baixas concentrações tem consequências piores do que a doses elevadas. Além disso, o efeito observado no organismo exposto depende da idade em que ocorre a exposição.

Xenobióticos são substâncias estranhas ao organismo, que podem ter ação sobre o ele, tais como produtos químicos industriais, conservantes de alimentos, substâncias terapêuticas etc. A Agência de Proteção Ambiental dos EUA (EPA) define interferentes endócrinos (*endocrine disruptors*) como “substâncias exógenas com capacidade de interferir com a síntese, secreção, transporte, metabolismo, ligação ou eliminação de hormônios presentes no corpo e responsáveis pela homeostase, reprodução e desenvolvimento”.

Poluentes orgânicos persistentes (POPs) representam um grupo de substâncias químicas que têm em comum resistência à degradação por processos bioquímicos, levando a acúmulo no ambiente e transferência entre as espécies pela cadeia alimentar. O UNEP (United Nations Environmental Program) começou a investigação dos POPs partir de uma pequena lista conhecida como *The Dirty Dozen*, que depois foi expandida. A Figura 93.2 contém os principais poluentes orgânicos persistentes.

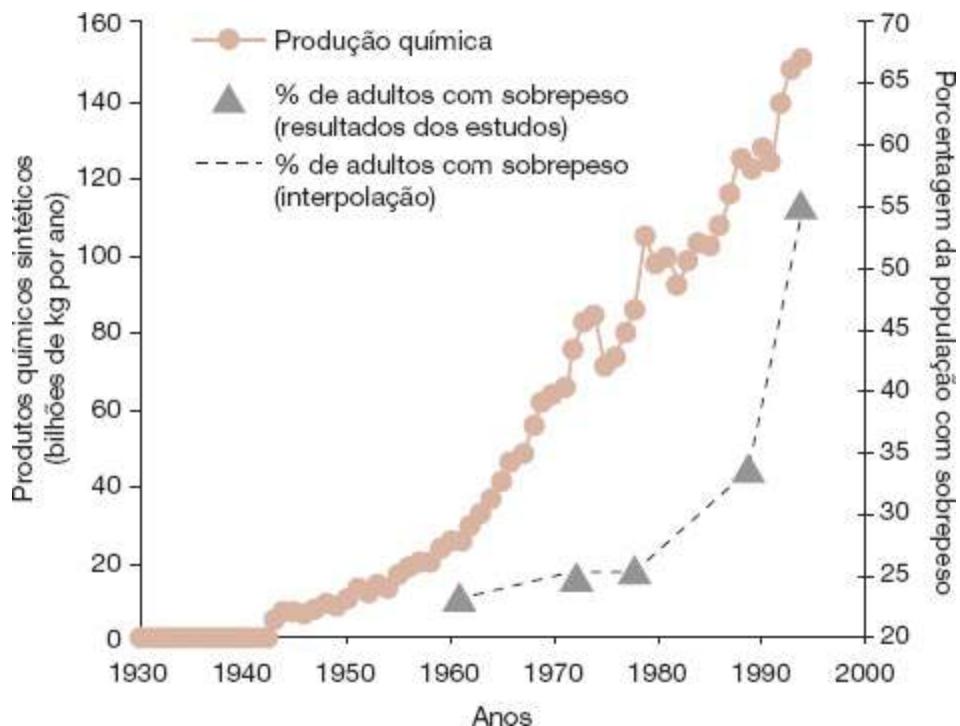


Figura 93.1 Produção de substâncias químicas sintéticas e prevalência de sobrepeso nos EUA durante o século 20. Adaptada de Baillie-Hamilton, 2002.

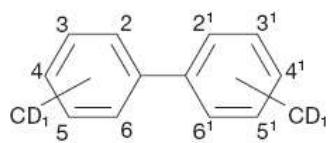
O conhecimento dos mecanismos de ação dos xenobióticos como interferentes endócrinos cresceu muito nos últimos anos. Inicialmente acreditava-se que estas substâncias exercessem seus efeitos por meio de ligação com receptores nucleares tais como receptores de estrógenos, andrógenos, progesterona, hormônios tireoidianos e retinoides. Atualmente, sabe-se que a interferência pode ocorrer também por meio de ligação com receptores não nucleares de esteroides (como os receptores de estrógeno de membrana), receptores não esteroides (como os receptores de serotonina, dopamina e norepinefrina), receptores nucleares que modulam a transcrição gênica (como o receptor de aril-hidrocarbono [AhR], o receptor ativado por proliferador de peroxissomos tipo gama [PPAR γ] e o receptor retinoide tipo X [RXR]) e por meio da modulação de vias enzimáticas envolvidas na biossíntese ou metabolização de esteroides.

O grupo de moléculas reconhecidas como interferentes endócrinos é altamente heterogêneo e inclui solventes sintéticos e seus subprodutos (bifenilas policloradas, bifenilas polibromadas e dioxinas), plásticos (bisfenol A, nonilfenol), plastificantes (ftalatos), pesticidas (metoxiclor, DDT e outros), fungicidas (vinclozolina) e agentes

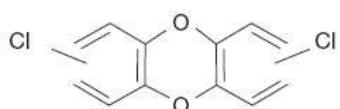
farmacêuticos (dietilestilbestrol). Produtos naturais encontrados em plantas e animais, como a genisteína, também podem atuar com disruptores endócrinos, o que seria de grande importância dada a ampla exposição da população; um estudo mostrou que crianças alimentadas com uma fórmula à base de soja apresentavam concentrações urinárias de genisteína 500 vezes maiores do que crianças alimentadas com leite de vaca.

Papel dos xenobióticos na gênese da obesidade

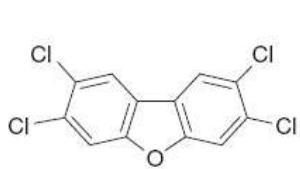
Hipóteses baseadas em modelos experimentais e observações clínicas associam a exposição a determinadas substâncias a risco posterior de desenvolvimento de obesidade. Inicialmente acreditava-se que estas substâncias, denominadas *obesógenos* por Grün e Blumberg, apresentariam atividade primariamente estrogênica. Contudo, outros mecanismos foram descritos posteriormente, como a ação adipogênica direta por meio da ativação do PPAR γ /RXR ou interferência na homeostase tireoidiana, o que poderia acarretar, dentre outras consequências, acúmulo de peso por redução do gasto energético basal.



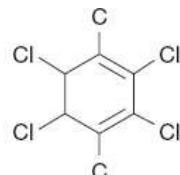
Bifenila policlorada (PCB)
O Ascarel foi usado até os anos 1980 como isolante em equipamentos elétricos.



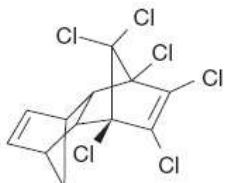
Dioxina policlorada (PCDD)
São subprodutos da produção de organoclorados e oriundos da queima de substâncias com cloro como PVC.



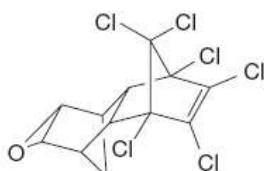
Furanos
Usados como inseticida e na produção de PVC.



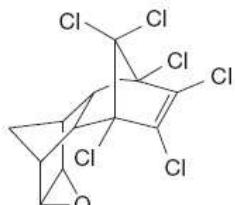
Hexaclorobenzeno
Fungicida.



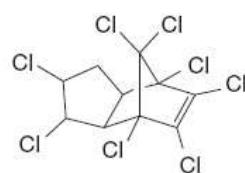
Aldrin
Inseticida organoclorado.



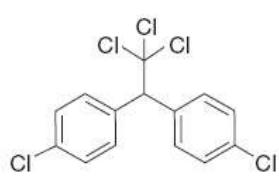
Dieldrin
Inseticida organoclorado.



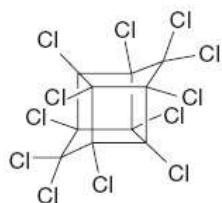
Endrin
Inseticida organoclorado.



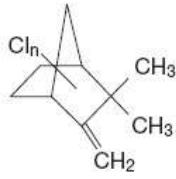
Clordano
Inseticida organoclorado.



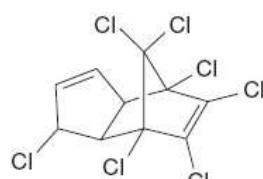
DDT
Inseticida organoclorado.



Mirex
Inseticida organoclorado.



Toxafeno
Inseticida organoclorado.



Heptaaclor
Inseticida organoclorado.

Figura 93.2 Poluentes orgânicos persistentes, conhecidos como *The Dirty Dozen*. Recentemente a lista foi expandida com a adição dos compostos organotínicos, em especial a tributiltina (TBT).

► Estrógenos ambientais

O metabolismo do tecido adiposo é controlado pelo sistema nervoso simpático e modulado por ação de hormônios sexuais. O efeito final dos estrógenos no tecido adiposo resulta da ação direta deles nos processos de lipólise, lipogênese e adipogênese e também, indiretamente, por meio do controle do apetite e da secreção de leptina. Em adultos, a ativação dos receptores estrogênicos (ERs) α e β resulta em aumento da atividade da lipase lipoproteica e depleção do conteúdo de triglicerídios. Em contrapartida, o bloqueio da ação estrogênica se associa a acúmulo de gordura. Assim, pode-se dizer que os estrógenos teriam efeito lipolítico e antilipogênico. Por

outro lado, pouco se sabe sobre os efeitos dos estrógenos sobre o tecido adiposo e a diferenciação dos adipócitos durante o desenvolvimento intrauterino.

O modelo experimental que melhor ilustra os efeitos dos estrógenos sobre o tecido adiposo durante fases precoces do desenvolvimento é a exposição pré-natal e neonatal ao dietilestilbestrol (DES), um estrógeno sintético não esteroide, descoberto em 1938 e prescrito para gestantes entre os anos 1940 e 1970 para reduzir o risco de abortamentos. Foi retirado do mercado quando se observou que a exposição ao DES durante a vida intrauterina se associava a um risco aumentado de adenocarcinomas de células claras da vagina e do colo uterino que ocorriam em idade precoce (entre a 2^a e 3^a décadas de vida).

Em animais de experimentação, demonstrou-se que a exposição intrauterina ao DES acarreta distúrbios genitais semelhantes aos observados em humanos, e ainda influencia profundamente o padrão de deposição de tecido adiposo na vida adulta. Newbold *et al.* avaliaram os efeitos da exposição ao DES em ratos entre o 9º e o 16º dia de gestação (período crítico para a organogênese dos ratos) e do 1º ao 5º dia de vida (quando ocorre diferenciação celular do trato reprodutivo e de células imunológicas e adipócitos).

A exposição materna ao DES em doses elevadas (10 a 100 mg/kg peso materno) acarretava baixo peso ao nascimento da prole que persistia por toda a vida. Em contrapartida, quando ratas recém-nascidas eram expostas a doses baixas de DES (1 µg/kg/dia), não se observava qualquer alteração do peso durante o tratamento, mas havia acúmulo de gordura na vida adulta. Por fim, a exposição das ratas recém-nascidas a doses elevadas (1.000 µg/kg/dia) causava perda de peso durante o tratamento e *catch-up* posterior no período puberal. As alterações visualizadas eram sexo-específicas, sendo observadas somente nas fêmeas.

O grau de atividade física e o consumo de ração foram analisados para as ratas tratadas com DES e o grupo-controle, e não houve diferença estatisticamente significante, embora os animais do grupo DES exibissem tendência para menor atividade física e maior consumo de ração. De qualquer maneira, estes achados não poderiam, isoladamente, explicar as diferenças em relação ao acúmulo de gordura.

A avaliação bioquímica aos 2 meses de idade, quando os animais que haviam sido tratados com DES ainda não tinham peso superior ao grupo-controle, mostrou

resultados interessantes: as concentrações de leptina e adiponectina nos animais DES eram mais que 5 vezes as do grupo-controle, o que poderia sugerir resistência a estes mediadores. Ao mesmo tempo, a trigliceridemia dos animais do grupo exposto ao DES era significativamente maior que no grupo-controle, bem como as concentrações plasmáticas de interleucina 6 (IL-6). Estes achados sugeriram que a exposição precoce ao DES promovia modificações profundas na forma de desenvolvimento do tecido adiposo, o que se traduziu posteriormente com maior ganho de peso e alteração de sua função como órgão endócrino.

Masuno *et al.* demonstraram efeitos adipogênicos dos xenoestrógenos bisfenol A (BPA) e nonilfenol (NP), utilizando a linhagem de fibroblastos 3T3-L1, a qual se diferencia em adipócitos quando incubada com insulina, dexametasona e 1-metil-3-isobutilxantina por 2 dias. BPA é um composto presente em plásticos e policarbonatos, e com produção anual que ultrapassa 2 milhões de toneladas ao ano. Apresenta afinidade de ligação aos ERs da ordem de 10.000 a 100.000 vezes menor que o estradiol; todavia, seu efeito estrogênico final em alguns tecidos é potencializado devido a ações não genômicas que envolvem receptores estrogênicos associados à membrana. A adição do BPA ao meio de cultura por 6 dias acarretou acréscimo do conteúdo de triglicerídios nas células 3T3-L1 e aumentou a expressão da lipase lipoproteica e proteína ligadora de ácidos graxos específica de adipócitos (aP2). Em outras palavras, BPA foi capaz de induzir a diferenciação de células 3T3-L1 em adipócitos. Quando o experimento foi repetido na presença de LY294002, um inibidor da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-quinase), houve bloqueio das alterações induzidas pelo BPA. Estes achados sugerem que o mecanismo de diferenciação celular em adipócitos associado ao BPA envolve a PI3-quinase e a via da Akt quinase.

Estudos *in vivo* confirmam a existência de interferência do BPA no tecido adiposo. A administração da substância a ratas prenhas nas doses de 2,5 a 500 µg/kg/dia se associou a ganho de peso da prole após a vida adulta. Quando a administração pré-natal foi continuada após o nascimento, o BPA causou efeitos sobre o peso que dependeram do sexo dos animais e da dose; nos machos que receberam doses elevadas (10 µg/ml, diluídos na água de beber), observou-se aumento de adiposidade de 59% em comparação com o grupo-controle, sem diferença estatística nos animais tratados com dose baixa (1 µg/ml); nas fêmeas, o aumento do tecido adiposo foi de 132% no grupo que recebeu dose baixa, sem diferença no grupo tratado com dose alta (10

$\mu\text{g}/\text{mL}$.

Há poucos estudos populacionais que correlacionaram a exposição ao BPA a agravos à saúde, como obesidade, síndrome de ovários policísticos, esterilidade, hiperplasia e carcinoma de endométrio e abortamento de repetição. Takeuchi *et al.* observaram que a concentração sérica de BPA era superior em pacientes obesas ou de peso normal que apresentavam síndrome de ovários policísticos, em comparação com pacientes magras sem hiperandrogenismo ($1,05 \pm 0,10$ e $1,17 \pm 0,16 \text{ ng/mL}$ vs. $0,71 \pm 0,09 \text{ ng/mL}$; $p < 0,05$).

Com base nos resultados dos estudos descritos anteriormente podemos concluir que a exposição precoce a interferentes endócrinos com ação estrogênica poderia afetar a diferenciação de adipócitos, favorecendo o acúmulo de tecido adiposo na vida adulta.

► Compostos organotínicos

As organotinas são compostos orgânicos que contêm o metal estanho em sua molécula. O principal representante é a tributiltina (TBT), usado amplamente como agente anti-incrustante em embarcações desde os anos 1960, tendo sido restrito na última década em alguns países.

O efeito clássico da exposição à TBT é a masculinização de fêmeas de moluscos gastrópodes, cujo mecanismo subjacente é a inibição da aromatase com consequente acúmulo de testosterona. Algumas espécies de peixes são sensíveis aos efeitos masculinizantes da TBT, mas estes não se observam em mamíferos. Todavia, é possível que a TBT afete a saúde de outros animais, incluindo o homem, por meio de outros efeitos que não a inibição da aromatase. Uma possibilidade que soma evidências *in vitro* e em animais de experimentação é que a TBT teria propriedades adipogênicas.

Um estudo recente mostrou que a TBT liga-se com grande afinidade tanto com o PPAR γ quanto o receptor de retinoide tipo X (RXR), e que esta atividade agonista foi responsável pela diferenciação de células 3T3-L1 em adipócitos. A exposição intrauterina à substância se associou a maior quantidade de massa adiposa na vida adulta, embora o peso total dos animais não fosse diferente entre os expostos e os não expostos.

Assim como no caso dos xenoestrógenos, a exposição precoce aos compostos

organotínicos poderia interferir na diferenciação de adipócitos.

► Ftalatos

Os ftalatos são compostos químicos de presença ubíqua, utilizados na manufatura de plásticos para aumentar a sua flexibilidade, transparência e durabilidade. Mais de 75% da população americana tem concentrações detectáveis de ftalatos na urina. Em oposição às dioxinas e PCBs, os ftalatos são rapidamente metabolizados e excretados.

O efeito mais conhecido dos ftalatos é o de antiandrógeno, que acarreta distúrbios reprodutivos em modelos animais. Em humanos, observou-se correlação entre as concentrações maternas de metabólitos de ftalatos e manifestações sutis de menor masculinização de meninos recém-nascidos (redução da distância anogenital). Apesar de as crianças e, particularmente, os fetos em desenvolvimento serem mais sensíveis aos ftalatos, há evidência de que estes contaminantes também possam interferir em adultos, como demonstrado nos estudos que apontaram para associação com redução da qualidade do esperma.

Stahlhut *et al.* realizaram um grande estudo epidemiológico para avaliar a associação entre as concentrações de diversos metabólitos de ftalatos e duas consequências comuns do hipoandrogenismo: obesidade e resistência insulínica. Utilizando dados referentes a homens acompanhados no estudo NHANES entre 1999-2002, nos quais estavam disponíveis dosagens urinárias de diversos metabólitos de ftalatos (MBP [monobutil ftalato], MBzP [monobenzil ftalato], MEHP [mono-(2-etil)hexil ftalato], MEP [monoetil ftalato], MEHHP [mono-(2-etil-5-hidroxi-hexil) ftalato] e MEOHP [mono-(2-etil-5-oxo-hexil) ftalato]), índice HOMA (*homeostatic model assessment*) e informações antropométricas, os autores concluíram que havia correlação significativa entre alguns metabólitos (MBzP, MEHHP, MEOHP e MEF com obesidade abdominal, e de outros (MBP, MBzP e MEP) ao índice HOMA. Devido à sua natureza epidemiológica, o estudo não é capaz de propor um mecanismo que explique a associação entre a exposição aos ftalatos, obesidade e resistência insulínica. Porém, existe um racional teórico que atribui o acúmulo de gordura ao hipogonadismo resultante da contaminação. Além disso, há estudos que indicam que os ftalatos poderiam interferir com a glândula tireoide, o que contribuiria adicionalmente para o ganho de peso.

► Poluentes orgânicos persistentes | Diclorodifenildicloroetano, bifenilas policloradas e dioxinas

Como mencionado anteriormente, os POPs representam um risco especial para a população devido sua longa persistência no ambiente. Além disso, várias das substâncias agrupadas nesta categoria têm propriedades carcinogênicas comprovadas. Pesquisas recentes sugerem que a exposição aos POPs estaria associada a outros agravos à saúde, como obesidade, resistência insulínica aumentada e diabetes.

O diclorodifeniltricloroetano (DDT) é um POP com meia-vida de aproximadamente 7 anos. Já o seu metabólito diclorodifenildicloroetano (DDE) pode persistir no ambiente por décadas, acumulando-se na cadeia alimentar e, principalmente, nos consumidores superiores como o ser humano. O DDE ganhou destaque na mídia quando sua participação no fracasso reprodutivo de uma população de crocodilos no lago Apopka, na Flórida, foi reconhecida. Enquanto os machos apresentavam alterações fenotípicas consistentes com menor virilização (redução do tamanho ou agenesia do pênis) acompanhadas de baixas concentrações de testosterona, as fêmeas tinham gônadas desorganizadas, com múltiplos óvulos por folículos e oócitos multinucleados, junto com níveis elevados de estradiol. Estes achados sugeriam que o DDE estava atuando como um xenoestrógeno. A proibição do uso do DDT a partir dos anos 1970 foi acompanhada de recuperação na capacidade reprodutiva destes animais.

As regiões ao redor do lago Michigan sofreram contaminações importantes com bifenilas policloradas (PCBs) desde a década de 1920, e com DDT entre os anos 1940 e 1970. Estudos epidemiológicos mostraram que a população que consumia grandes quantidades de peixes do lago Michigan tinha concentrações séricas de PCBs e DDE maiores do que a população geral. Tendo como base os resultados de experimentos que demonstraram associação entre exposição intrauterina a xenoestrógenos e desenvolvimento posterior de obesidade, Karmaus *et al.* realizaram um estudo de coorte para tentar correlacionar a exposição materna a PCBs e DDE e a ocorrência de obesidade na prole durante a vida adulta. As concentrações séricas de PCBs e DDE de 276 mulheres que viveram na região do lago Michigan entre 1950 e 1980 e se alimentavam regularmente com peixe proveniente do lago foram confrontadas com o peso de suas filhas entre os anos 2000 e 2006. Observou-se correlação positiva entre as concentrações de DDE das mães durante a gestação e o índice de massa corporal

(IMC) das filhas na vida adulta. Em comparação com as filhas de mães com DDE < 1,503 µg/l, observou-se aumento de 5,93 kg na prole das mães com DDE entre 1,503 e 2,9 µg/l ($p < 0,001$) e de 9,22 kg nas filhas de mães com DDE > 2,9 µg/l. Não se observou associação do IMC às concentrações de PCBs.

A exposição accidental a grandes quantidades de dioxinas, como ocorreu nos militares responsáveis pela dispersão do agente laranja durante a guerra do Vietnã, associa-se a maior risco de diabetes. Até recentemente, não se sabia se a exposição cotidiana e de baixa intensidade a POPs como dioxinas, furanos e PCBs poderia aumentar o risco de diabetes. Lee *et al.* fizeram um estudo epidemiológico transversal envolvendo 2.016 adultos participantes do NHANES 1999-2002, para tentar correlacionar a ocorrência de diabetes às concentrações séricas de 6 POPs (2,2',4,4',5,5'-hexaclorobifenila [PCB153]; 1,2,3,4,6,7,8-heptaclorodibenzo-*p*-dioxina [HpCDD]; 1,2,3,4,6,7,8,9-octaclorodibenzo-*p*-dioxina [OCDD]; oxiclordano diclorodifenildicloroetano [DDE]; *trans*-nonaclor. Após ajuste para idade, sexo, etnia, nível socioeconômico, IMC e circunferência abdominal, observou-se forte correlação à ocorrência de diabetes. Quando os participantes foram classificados de acordo com a soma de todos os POPs, as *odds-ratios* observados para cada um dos quintis foram de 1,0; 14,0; 14,7; 38,3 e 37,7 ($p < 0,001$). Curiosamente, nos participantes com valores indetectáveis de POPs, não se observou correlação entre IMC e ocorrência de diabetes em outras palavras, estes achados poderiam sugerir que o tecido adiposo no obeso participaria da fisiopatologia do diabetes como um reservatório de substâncias diabetogênicas.

Considerações finais

Como foi mostrado, há substancial evidência experimental e epidemiológica que suporta a teoria de uma etiologia toxicológica para a obesidade. Contudo, as inferências não deixam de ser indiretas, pois a extração de dados experimentais deve ser realizada sempre com muita cautela e a demonstração de associação em estudos epidemiológicos não reflete, necessariamente, causalidade.

Para o endocrinologista que atende o paciente, é extremamente difícil atribuir com certeza um fenótipo encontrado na vida adulta a uma exposição que teria ocorrido no início de seu desenvolvimento. Cada indivíduo é exposto a uma variedade diferente de

xenobióticos, conhecidos e desconhecidos, e responde biologicamente de maneiras diferentes (devido às suas próprias características de metabolização e excreção de tais substâncias), o que impossibilita a construção de um modelo de causa-efeito muito claro. Além disso, é provável que a maior parte das doenças humanas causadas por interferentes endócrinos decorra de exposição crônica a baixas concentrações de múltiplas substâncias. Tudo isso, associado à latência entre a exposição e o efeito, tornam a investigação da hipótese de exposição individual um grande desafio.

Por outro lado, tendo em vista o tamanho da população exposta e as catastróficas consequências de tal exposição, é crucial que as autoridades governamentais considerem a possibilidade de risco ao determinarem as políticas de Saúde Pública.

Bibliografia recomendada

- Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med.* 2002; 8:185-92.
- Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond).* 1998, 95:115-28.
- Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *Eur J Epidemiol.* 2003; 18:733-6.
- Cao Y, Calafat AM, Doerge DR, Umbach DM *et al.* Isoflavones in urine, saliva, and blood of infants: data from a pilot study on the estrogenic activity of soy formula. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2009; 19:223-234.
- Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our stolen future: are we threatening our fertility, intelligence and survival? New York: Penguin Group; 1996.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009; 30:293-342.
- Duty SM, Singh NP, Silva MJ, Barr DB *et al.* The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environ Health Perspect.* 2003; 111:1164-9.
- Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) [<http://www.epa.gov/endo/index.htm>].
- Ford ES, Mokdad AH. Epidemiology of obesity in the Western Hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:S1-8.
- Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71:1344S-1352S.
- Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruptors.

- via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006; 147:S50-5.
- Grün F, Watanabe H, Zamanian Z, Maeda L, Arima *et al*. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol Endocrinol*. 2006; 20:2141-55.
- Guillette LJ, Jr., Gross TS, Masson GR, Matter JM *et al*. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect*. 1994; 102:680-8.
- Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76:653-8.
- Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992; 35:595-601.
- Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*. 2006; 17:682-91.
- Heindel JJ. Endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Toxicol Sci*. 2003; 76:247-9.
- Henriksen GL, Ketchum NS, Michalek JE, Swaby JA. Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology*. 1997; 8:252-58.
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284:878-81.
- Humphrey HE, Budd ML. Michigan's fisheater cohorts: a prospective history of exposure. *Toxicol Ind Health*. 1996; 12:499-505.
- Ismail-Beigi F, Catalano PM, Hanson RW. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291:E439-40.
- Karmaus W, Osuch JR, Eneli I, Mudd LM, Zhang *et al*. Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring. *Occup Environ Med*. 2009; 66:143-9.
- Lee DH, Lee IK, Song K, Steffes M, Toscano *et al*. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*. 2006; 29:1638-44.
- Masuno H, Iwanami J, Kidani T, Sakayama K, Honda K. Bisphenol a accelerate terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Toxicol Sci*. 2005; 84:319-27.

- Masuno H, Kidani T, Sekiya K, Sakayama K, Shiosaka T *et al.* Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. *J Lipid Res.* 2002; 43:676-84.
- Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H. Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *J Atheroscler Thromb.* 2007; 14:245-52.
- Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51:912-7.
- Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR *et al.* The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol Sci.* 2000; 58:339-49.
- Patel MS, Srinivasan M. Metabolic programming: causes and consequences. *J Bio Chem.* 2002; 277:1629-32.
- Sheehan DM, Willingham E, Gaylor D, Bergeron JM, Crews D. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: how little is too much? *Environ Health Perspect.* 1999; 107:155-9.
- Shimasaki Y, Kitano T, Oshima Y, Inoue S, Imada N *et al.* Tributyltin causes masculinization in fish. *Environ Toxicol Chem.* 2003; 22:141-4.
- Sichieri R, Coitinho DC, Leao MM, Recine E, Everhart JE. High temporal, geographic and income variation in body mass index among adults in Brazil. *Am J Public Health* 1994; 84:793-8.
- Srinivasan M, Aulinkeel R, Song F, Mitrani P, Pandya JD *et al.* Maternal hyperinsulinemia predisposes rat fetuses for hyperinsulinemia, and adult-onset obesity and maternal mild food restriction reverses this phenotype. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290:E129-34.
- Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ Health Perspect.* 2007; 115:876-82.
- Sugiyama S, Shimada N, Miyoshi H, Yamauchi K. Detection of thyroid system disrupting chemicals using *in vitro* and *in vivo* screening assays in *Xenopus laevis*. *Toxicol Sci.* 2005; 88:367-74.
- Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL *et al.* Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect.* 2005; 113:1056-61.
- Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with

- ovarian dysfunction. *Endocr J.* 2004; 51:165-9.
- The Dirty Dozen. More on Substance Profile on POP [http://www.unido.org/index.php?id=o29428].
- Toschke AM, Koletzko B, Slikker W, Jr., Hermann M, von Kries R. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. *Eur J Pediatr.* 2002; 161:445-8.
- Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol.* 2007; 24:139-77.
- Vik T, Jacobsen G, Vatten L, Bakkevig LS. Pre- and post-natal growth in children of women who smoked in pregnancy. *Early Hum Dev.* 1996; 45:245-55.
- Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75:971-7.
- Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA *et al.* SM: *in vitro* molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol.* 2007; 24:178-98.

Ritmos Circadianos e Obesidade

*Melissa Moreira Zanquetta, Maria Beatriz Monteiro,
Maria Lúcia Corrêa-Giannella e Sandra M. Ferreira Villares*

Introdução

Ritmos biológicos estão presentes na vida da maioria dos organismos, desde plantas até seres mais evoluídos. A sobrevivência de cada indivíduo e das espécies depende da adaptação do organismo em relação às mudanças que ocorrem no meio ambiente. Os ritmos biológicos surgiram durante a evolução em função dessas adaptações. Eles são produzidos pelos chamados relógios circadianos, que possibilitam a antecipação de respostas fisiológicas e comportamentais, garantindo que os mecanismos envolvidos nessas respostas sejam coordenados e otimizados de maneira mais eficiente.

A função dos relógios circadianos na regulação da fisiologia circadiana, e o conhecimento sobre seu papel no metabolismo de glicose e de lipídios estão começando a emergir. Sabe-se que o adipócito tem um relógio circadiano funcional que exerce importantes ações nas regulações do sistema endócrino, na homeostasia de energia, na sinalização da fome/saciedade e na diferenciação e proliferação celulares. Assim, os relógios circadianos participam ativamente do controle do balanço energético e da ingestão alimentar e, portanto, da regulação do peso corporal. É plausível considerar que alterações no funcionamento dos relógios circadianos e dos ritmos possam modificar o complexo mecanismo de antecipação metabólica e hormonal, levando a doenças multifatoriais tais como obesidade e diabetes.

A prevalência de obesidade vem crescendo rapidamente, atingindo todas as faixas etárias e classes sociais, apesar dos esforços do mundo científico em busca do esclarecimento de suas causas. O excesso de peso corporal se tornou um dos maiores problemas de saúde nos dias atuais, principalmente devido ao aumento da

disponibilidade de alimentos, dietas inadequadas e sedentarismo. As pesquisas mais recentes vêm demonstrando a importância de novas descobertas sobre os mecanismos intracelulares que podem desencadear obesidade e outros distúrbios metabólicos.

Neste capítulo pretendemos esclarecer o que são os relógios circadianos, como funcionam, sua participação no metabolismo do organismo e do tecido adiposo, e sua influência no desenvolvimento da obesidade.

Relógios circadianos

► Ritmos circadianos

Sabe-se que a vida de plantas, animais e humanos parece moldar-se em função do meio ambiente, e a sobrevivência de cada espécie depende da capacidade de adaptação do organismo frente a essas modificações periódicas. Em resposta a essas variáveis existem os ritmos biológicos, que possibilitam a antecipação de muitos mecanismos regulatórios, fisiológicos e comportamentais garantindo de maneira mais eficiente a sobrevivência individual e da espécie. Ou seja, devido à antecipação fisiológica frente aos estímulos do meio, as respostas do organismo ocorrem em um momento adequado do dia. Alterações na sincronia natural entre os ciclos dia e noite, atividade e repouso, ciclos hormonais, comportamento alimentar, entre outros, podem produzir modificações nesse mecanismo altamente complexo.

Ritmos circadianos são eventos biológicos que se repetem constantemente em um período de 24 h e são produzidos por um mecanismo endógeno que é composto pelos relógios circadianos central (localizado no núcleo supraquiasmático – NSQ) e periféricos (localizados nas demais células do organismo). São definidos como mecanismos moleculares intrínsecos que possibilitam ao organismo se adaptar às mudanças do meio ambiente. Os relógios são sincronizados ou ajustados por eventos periódicos que ocorrem no meio ambiente, como o ciclo dia e noite. Um relógio bem sincronizado garante que os ritmos fisiológicos e comportamentais ocorram coordenadamente no período de 24 h.

► Componentes moleculares e mecanismos de ação dos relógios circadianos

O controle da expressão dos ritmos circadianos envolve a regulação celular por meio dos genes do relógio circadiano ou *clock genes* que codificam um grupo de proteínas que produzem um mecanismo de autorregulação, envolvendo *feedbacks* transcricionais positivos e negativos em um período de livre curso de 24 h. Em mamíferos os componentes do relógio incluem, no mínimo, 8 proteínas principais: CLOCK (*circadian locomotor output cycles kaput*), BMAL1 (*brain and muscle ARNT-like protein 1*), PER1 (*period 1*), PER2 (*period 2*), PER3 (*period 3*), CRY1 (*cryptochrome 1*), CRY2 (*cryptochrome 2*) e REV-ERB- α (*reverse erythroblastosis virus α*). Muitas dessas proteínas agem como fatores de transcrição, pois têm domínios PAS – *Per-Arnt-Sim* (envolvido nas interações proteína-proteína) e bHLH – *basic helix-loop-helix* (envolvido nas interações proteína-DNA). Com essas características, as proteínas componentes do relógio funcionam em conjunto, ativando e inibindo as próprias transcrições. CLOCK e BMAL1 formam um heterodímero que se liga e ativa *E-box* no promotor de vários genes-alvo, incluindo PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2, e muitos outros genes que são controlados pelo relógio. O heterodímero CLOCK/BMAL também estimula a transcrição do próprio BMAL1, produzindo o *loop* positivo do relógio. Por outro lado, um *loop* de *feedback* negativo do relógio é formado pela heterodimerização de CRY e PER. O heterodímero CRY/PER é translocado para núcleo e inibe a atividade transcrecional do heterodímero CLOCK/BMAL1. REV-ERE α forma outro *loop* negativo do relógio circadiano, inibindo a atividade transcrecional do CLOCK/BMAL1 e de outros genes componentes do relógio.

As proteínas que formam o relógio circadiano apresentam características e funções distintas no funcionamento do relógio e, portanto, quaisquer alterações que ocorram nos processos de expressão gênica e de tradução proteica podem resultar em mau funcionamento de toda a maquinaria envolvida. A alta especificidade do relógio circadiano em cada tecido do organismo também garante o perfeito funcionamento desse mecanismo intrínseco tão complexo, que é fundamental para que as respostas fisiológicas e comportamentais circadianas sejam desencadeadas nos períodos corretos do dia.

A otimização das respostas do organismo em determinados momentos do dia é diretamente dependente da sincronização entre os relógios central e periféricos (Figura 94.1), e com os ciclos regulares do meio ambiente. *Zeitgebers* (do alemão, *zeit* =

tempo; *geber* = dar), ou sincronizadores, são os fatores responsáveis pela sincronização dos relógios circadianos. A iluminação solar determina exatamente os comprimentos do dia e da noite no período de 24 h, situando o indivíduo de maneira confiável em relação ao ponto temporal do dia. Portanto, a luz é um dos mais potentes sincronizadores dos ritmos circadianos do organismo.

A iluminação ambiental é o *zeitgeber* para o relógio circadiano central, sendo transmitida para o NSQ por intermédio de uma via neuronal que se inicia na retina. Os *zeitgebers* dos relógios periféricos são os fatores neuro-humorais, sendo que alguns deles já foram descritos como glicocorticoides, restrição alimentar e melatonina. A melatonina é um dos *zeitgebers* neuro-humorais mais importantes para a sincronização do meio interno, pois é um hormônio produzido e secretado somente durante a noite pela glândula pineal, que recebe sinais neurais retino-hipotalâmicos que transmitem informações sobre o ciclo claro/escuro ambiental. Também já foi levantada a hipótese de que ritmos sociais possam funcionar como *zeitgebers* para o meio interno, porém, questiona-se se fatores sociais realmente podem afetar ritmos circadianos, independentemente daqueles controlados pela iluminação ambiental.

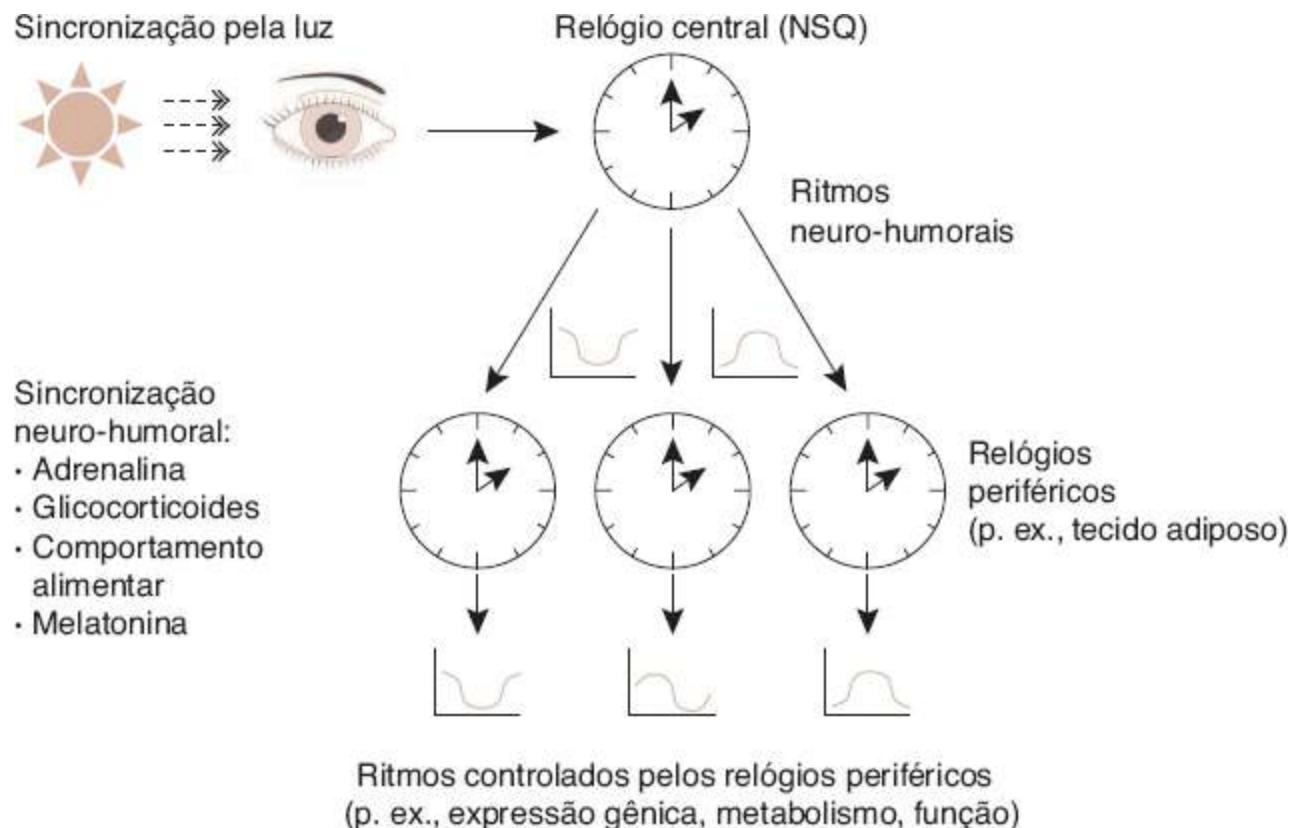


Figura 94.1 Sincronização dos relógios circadianos central e periféricos. Adaptada de Bray e Young, 2006. NSQ: núcleo supraquiasmático.

Ritmos circadianos, peso corporal e obesidade

O conhecimento sobre o controle do peso corporal geralmente se baseia na compreensão dos mecanismos pelos quais os animais percebem e respondem a sinais nutricionais. Esses mecanismos são provenientes de vias que envolvem o controle central e o estado metabólico no qual o organismo existe. Nesse contexto, os relógios circadianos se encaixam perfeitamente, atuando diretamente no controle do balanço energético e da ingestão alimentar e, consequentemente, na regulação do peso corporal. De fato, vários estudos já demonstraram que padrões alterados de sono/vigília/alimentação estavam associados ao estilo de vida humano de 24 h e ao ganho de peso corporal, apesar de ainda não estarem esclarecidos os mecanismos pelos quais ritmos diários são traduzidos em aumento de adiposidade.

► Ciclo sono/vigília

Sabe-se que a exposição à luz durante a noite, o trabalho em turnos alternados (dia/noite) e a privação de sono aumentam a prevalência de adiposidade e de fatores que compõem a síndrome metabólica (SM), incluindo obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (DCV).

Estudos com crianças e jovens adultos comprovaram que existe uma associação direta entre menos horas de sono e ganho de peso corporal. Também foi comprovado que crianças e jovens que dormem menos têm chance aumentada de desenvolverem obesidade na idade adulta. Essa associação também vale para pessoas idosas, comprovada recentemente em estudo com homens e mulheres acima de 65 anos: os que dormiam menos de 5 h apresentavam maiores índices de massa corporal (IMC), sendo em média um aumento de $2,5 \text{ kg/m}^2$ em homens e $1,8 \text{ kg/m}^2$ em mulheres. Esses dados também foram demonstrados em pesquisas realizadas em laboratório. Uma delas comparou pessoas submetidas a 4 h ou 10 h de sono por duas noites consecutivas, e encontrou nos indivíduos com sono restrito:

- Diminuição das concentrações plasmáticas de leptina

- Aumento da concentrações de ghrelina
- A razão leptina:ghrelina aumentada em mais de 70%
- Fome aumentada em 23% dos indivíduos
- Apetite por nutrientes ricos em carboidratos aumentado em mais de 30%.

Se esse aumento da fome durante a restrição de sono for traduzido em aumento da ingestão alimentar, pode-se esperar que pessoas que dormem menos tenham ganho de peso maior com o passar do tempo. Portanto, a redução das horas de sono pode estar contribuindo para o aumento da prevalência de sobre peso e obesidade por meio de alterações na regulação do apetite, aumento da disponibilidade de horas para se alimentar e/ou estimular diminuição do gasto energético, fatores que são influenciados pelo controle dos relógios circadianos.

Pessoas que trabalham em turnos alternados (dia/noite) ou totalmente invertidos (somente noite) têm padrões diferentes de sono durante as 24 h devido às mudanças na sincronização dos ritmos endógenos com o ciclo claro/escuro. Essas alterações de sono já foram associadas a distúrbios metabólicos, DCV, diabetes, obesidade, entre outros. Em estudo com aproximadamente 27.500 indivíduos, observou-se que a obesidade era mais prevalente nas pessoas que trabalhavam à noite, em comparação com pessoas que só trabalhavam durante o dia. Ademais, esses trabalhadores apresentavam aumento de triglicerídos (TC) e diminuição de HDL-colesterol. Em outros estudos, demonstrou-se que pessoas que trabalham de noite também apresentam aumento de glicemia de jejum (GJ), ácidos graxos livres (AGL), pressão arterial (PA), circunferência abdominal e IMC.

É importante ressaltar que pessoas obesas relatam menor tempo total de sono por noite, sendo que a diferença de uma hora de sono por semana é equivalente a um aumento de 5,4 kg/m² no IMC. Distúrbios do sono, como insônia e apneia obstrutiva do sono (AOS), são muito comuns em pessoas com distúrbios metabólicos e endócrinos, e muitas vezes não são diagnosticados, podendo levar ao aparecimento de obesidade e diabetes, e ainda complicar o quadro de base. Tratamentos de distúrbios do sono podem melhorar o metabolismo de glicose e o balanço energético.

► Comportamento alimentar

O comportamento alimentar influencia diretamente as mudanças de peso corporal, e também está sob controle dos relógios circadianos. Inversamente, a ingestão alimentar, as refeições com hora marcada, os tipos de nutrientes ingeridos e o metabolismo também podem sincronizar os relógios circadianos e estimular respostas específicas.

Restrição alimentar (RA) é um modelo experimental no qual se limita o tempo e a duração da disponibilidade do alimento sem redução calórica. Animais submetidos a essa condição, recebendo alimentação à vontade, sempre no mesmo horário do dia e por apenas algumas horas, em pouco tempo ajustam seu comportamento alimentar para aquele momento do dia. Portanto, RA promove várias modificações fisiológicas e comportamentais nos animais, que apresentam respostas antecipatórias de 2 h a 4 h antes do período alimentar, podendo ser visualizada em vários sistemas que são comprovadamente influenciados pelo relógio circadiano como aumento da atividade locomotora, da frequência cardíaca, da temperatura corporal, da motilidade gastrintestinal e da atividade de enzimas digestivas. Por outro lado, a RA afeta os relógios circadianos periféricos sem alterar o relógio circadiano central, pois em animais sem o NSQ, a RA mantém os ritmos circadianos independentemente do ciclo claro/escuro ambiental. Isso significa que a RA dessincroniza os relógios circadianos central e periféricos. Quando a alimentação volta aos padrões normais de livre acesso à comida, os relógios circadianos periféricos são ressincronizados pelo relógio circadiano central. O núcleo dorsomedial hipotalâmico (DMH), envolvido na regulação central da fome e saciedade, tem sido considerado o oscilador de sincronização alimentar (*food-entrainable oscillator* – FEO), que age em conjunto com o NSQ para coordenar o comportamento alimentar circadiano.

Sabe-se que o valor nutricional do alimento também afeta as respostas antecipatórias. Quando ratos receberam duas grandes refeições com 2 dos 3 macronutrientes (proteína + gordura ou proteína + carboidrato) por dia apresentaram comportamento alimentar antecipatório, o que não aconteceu quando eles tiveram livre acesso o dia inteiro a todos os macronutrientes.

A restrição calórica (RC) consiste em reduzir a quantidade de calorias provenientes de lipídios, carboidratos e proteínas da dieta em 25 a 60%, sem causar desnutrição. De modo oposto à RA, a RC afeta o relógio circadiano central, indicando que a dieta com baixas calorias pode mudar ritmos fisiológicos e comportamentais. Além disso, também

altera a expressão dos genes do relógio, pois modifica o funcionamento do NSQ e sua capacidade de responder ao ciclo claro/escuro ambiental, provocando modificações nas respostas circadianas. Já foi demonstrado que a RC prolonga a longevidade e pode adiar o aparecimento de doenças como obesidade e diabetes.

Por outro lado também já foi observado que dietas com alta quantidade de calorias podem influenciar vários sistemas controlados pelo relógio circadiano. Animais submetidos a uma dieta rica em calorias desenvolvem um quadro patológico muito parecido com a SM, incluindo diabetes e obesidade. Vários ritmos hormonais e comportamentais são alterados com as altas quantidades de calorias nas refeições, além de afetar diretamente os mecanismos de sincronização à iluminação ambiental exercidos pelo NSQ.

Com isso fica evidente que os alimentos e os horários constantes de alimentação são importantes sincronizadores dos relógios circadianos, pois têm a capacidade de induzir respostas antecipatórias e ritmos de comportamento alimentar. O entendimento dos mecanismos pelos quais ocorre essa sincronização é importante para melhor compreensão dos sistemas fisiológicos envolvidos na regulação de fome e saciedade e de peso corporal.

Papel do relógio circadiano no metabolismo

Muitos fatores componentes do metabolismo apresentam variações circadianas, como enzimas, por exemplo, lipoproteína lipase; sistemas de transporte, por exemplo, transportador de glicose GLUT-4; e hormônios, por exemplo, insulina, glucagon, corticosterona, ghrelina. Várias evidências demonstram que os ritmos biológicos e o metabolismo estão intimamente correlacionados.

Pesquisas com camundongos transgênicos que apresentavam expressões arrítmicas de genes do relógio no fígado e no músculo esquelético, mas com ritmidades preservadas do NSQ e da glândula pineal, mostraram que apesar de esses animais não desenvolverem obesidade nem aumento de AGL, tinham aumento de adiponectina plasmática, diminuição do mRNA do transportador de glicose GLUT-4 em músculo esquelético, tolerância diminuída à glicose, menor insulinemia, e redução da expressão gênica com perda de ritmo de enzimas que participam da glicólise e gliconeogênese hepáticas.

Em humanos, a relação entre os genes do relógio circadiano e o metabolismo também já foi demonstrada. Por exemplo, pesquisas com humanos obesos mostraram que a expressão de genes do relógio circadiano no tecido adiposo está relacionada com conteúdo de gordura abdominal e com fatores de risco de DCV, pois foi associada a concentrações plasmáticas de LDL-colesterol e colesterol total, e circunferência abdominal. Também foram estudados adipócitos isolados de obesos mórbidos e mostrou-se que os genes do relógio circadiano continuaram oscilando em um padrão de 24 h, independentemente do controle do relógio circadiano central, pelo menos por um período de 48 h *in vitro*, e que genes relacionados diretamente com metabolismo do tecido adiposo, como PPAR- γ , são controlados pelos genes do relógio. Mais recentemente, foi comprovado que mesmo em pessoas saudáveis sem excesso de peso, a expressão dos genes do relógio é dependente das condições metabólicas do organismo. Fica evidente que existe uma relação direta entre os ritmos apresentados nos diferentes níveis do metabolismo e os controles das homeostasias glicêmica e lipídica, podendo-se inferir que a regulação circadiana é essencial para a manutenção do equilíbrio do metabolismo no organismo, embora os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não estejam bem definidos.

Quanto aos mecanismos moleculares, as proteínas componentes do relógio circadiano apresentam ligações com vias metabólicas. A expressão gênica de BMAL1 é regulada negativamente pelo REV-ERB- α e positivamente pelo ROR- α (*retinoic acid receptor-related orphan receptor* α), por meio do RORE (elemento de resposta ac ROR- α). No músculo esquelético, ROR- α regula lipogênese e estoque de lipídios e REV-ERB- α é estimulado durante adipogênese. Em contrapartida, o heterodímero CLOCK/BMAL1 regula as expressões gênicas de REV-ERB- α , ROR- α e PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor* α). PPAR- α , que está envolvido na regulação do metabolismo lipídico e lipoproteico, participa da regulação da transcrição de BMAL1, pois se liga ao promotor desse gene. Além desses, muitos outros receptores nucleares envolvidos diretamente no metabolismo de glicose e de lipídios apresentam ritmicidade circadiana, comprovando a participação de diferentes mecanismos moleculares na relação entre os relógios circadianos e o metabolismo.

Os diferentes ritmos biológicos apresentados sincronizam os processos fisiológicos com as mudanças diárias que ocorrem no meio externo, tornando possível que o

organismo se antecipe, se adapte e responda de maneira rápida e apropriada. Uma falha nesse mecanismo de sincronização entre ritmos e metabolismo poderá produzir graves consequências, possibilitando, ou até induzindo, o aparecimento de distúrbios metabólicos, tais como a obesidade. Estudos com animais transgênicos já comprovaram isso.

Foi demonstrado que camundongos *clock knockouts* (perda global da função do gene *clock*) desenvolvem obesidade e apresentam alterações de comportamento alimentar – especialmente hiperfagia – e anormalidades hormonais associadas à SM, incluindo hiperlipidemia, hiperleptinemia, esteatose hepática, hiperglicemia e hipoinsulinemia. Por outro lado, camundongos BMAL1*knockouts* apresentam perda de peso a partir de 10 semanas de idade, devido, principalmente, à diminuição de massa dos tecidos adiposo e muscular. Esses animais também demonstram perda de ritmo circadiano e fenótipos metabólicos alterados, incluindo alterações na homeostasia glicêmica e reduzida expectativa de vida. Semelhantemente aos animais BMAL1 *knockouts*, camundongos PER1*knockouts* (PER1Brd) têm diminuição de massa corporal quando comparados aos animais selvagens, apesar de apresentarem aumento de ingestão alimentar. Os animais PER1Brd também têm elevadas concentrações de glicocorticoides ao longo do dia e de *clearance* de GJ, sugerindo que a alterada função de PER1 afete diretamente o comportamento metabólico. Esses resultados demonstram que uma perturbação geral do mecanismo do relógio circadiano produz significativas alterações de comportamento alimentar, metabolismo e adiposidade, revelando que o perfeito funcionamento do mecanismo dos relógios circadianos é muito importante para a adequada regulação das homeostasias glicêmica e lipídica e da manutenção do peso corporal.

Relógio circadiano periférico do tecido adiposo

Vários estudos já comprovaram a presença de um relógio circadiano periférico no tecido adiposo. Apesar de as pesquisas nessa área serem bem recentes, o relógio periférico do tecido adiposo parece exercer um papel fundamental na fisiologia do tecido e, consequentemente, nas homeostasias glicêmica e lipídica. De fato, a importância de novas descobertas sobre o relógio periférico do tecido adiposo já foi reconhecida. Recentemente, alguns autores desenvolveram um modelo *in vitro* para

estudos da biologia circadiana do tecido adiposo em humanos, utilizando adipócitos diferenciados a partir de células-tronco.

O adipócito exerce funções metabólicas essenciais no organismo, não somente servindo como reservatório de energia, mas também como um órgão endócrino que secreta hormônios e citocinas, que por sua vez regulam muitas atividades metabólicas. Embora esteja comprovado que as variações circadianas do metabolismo do tecido adiposo sejam influenciadas por fatores neuro-humorais externos, elas podem também sofrer influência interna do relógio circadiano periférico. Agindo no metabolismo do próprio tecido, ele pode alterar a sensibilidade do adipócito em resposta a estímulos diferentes durante o curso do dia, por exemplo, insulina, glicose, AGL, melatonina; ou alterar a capacidade de lipólise e lipogênese.

Várias adipocitocinas produzidas no tecido adiposo apresentam ritmicidade circadiana. Leptina e adiponectina apresentam padrões de secreção circadiana opostos, sendo que o pico de leptina ocorre durante a fase de sono do ciclo sono/vigília e a adiponectina exibe declínio durante a noite e pico de secreção pela manhã. Além disso, já foi demonstrado que as concentrações plasmáticas de leptina e adiponectina também apresentam padrões de pulsatilidade ultradiana. Ritmos ultradianos (oscilações de repetições rápidas que ocorrem em períodos menores que 20 h) também fazem parte da organização temporal do organismo de maneira importante. Elas possibilitam um ajuste mais fino das respostas celulares e teciduais que acontecem nos momentos considerados ótimos para o melhor aproveitamento das funções celulares.

Outro ponto a ser considerado é que mesmo em estados metabólicos alterados, são mantidos ritmos circadianos de hormônios, receptores, transportadores etc. Em indivíduos obesos, por exemplo, os ritmos circadianos de leptina e de adiponectina estão presentes, porém alterados. No período das 24 h em pessoas obesas, há aumento das concentrações plasmáticas de leptina, com maiores picos de secreção, enquanto as de adiponectina diminuem, sendo que os menores níveis estão associados a picos de secreção menores e mais curtos. As concentrações de ghrelina estão diminuídas nos obesos, sendo que não há aumento no início da noite como ocorre em indivíduos magros.

Adipogênese, diferenciação dos adipócitos e lipogênese também parecem ser reguladas diretamente pelo relógio circadiano. Sabe-se que a diferenciação dos

adipócitos é diretamente regulada por BMAL1, pois fibroblastos de embriões de camundongos BMAL1 *knockouts* (animais que não expressam o BMAL1) apresentam-se deficientes na habilidade de se transformarem em adipócitos maduros, cuja deficiência é restaurada com a transfeção de um adenovírus contendo o BMAL1 original. Adicionalmente, quando o BMAL1 é *knocked-down* em pré-adipócitos em cultura, as células se tornam incapazes de acumular gotículas de lipídios e apresentam expressão diminuída de genes relacionados com a diferenciação, incluindo a família C/EBP de fatores transpcionais, como SREBP1A e PPARG2, comprovando importante participação do relógio circadiano na fisiologia do adipócito. Também já foi demonstrado que REV-ERB- α é um gene-alvo do PPAR- β e que os genes C/EBP- β e REV-ERB- α , que são fatores críticos na diferenciação dos adipócitos, exibem expressão rítmica circadiana nos tecidos adiposos epididimal e subcutâneo de camundongos.

Além das comprovações sobre a influência do relógio circadiano do tecido adiposo nos processos de proliferação e diferenciação celulares, demonstrou-se que as funções hormonais e metabólicas do tecido adiposo são sincronizadas em ritmos circadianos. Isso se deve à presença de melatonina e de outros fatores neuro-humorais no meio externo, que induzem alterações na expressão dos genes do relógio do adipócito e se traduzem em diferentes respostas celulares. Ou seja, o papel do relógio circadiano periférico do tecido adiposo é relevante para o funcionamento do tecido, tanto modulando as respostas intracelulares do adipócito em relação aos fatores externos, como influenciando o metabolismo como um todo.

Genética e ligação entre obesidade, peso corporal e relógios circadianos

Os fatores genéticos são colaboradores importantes para o desenvolvimento da obesidade, como já foi demonstrado por vários estudos realizados com humanos e animais. Alguns autores até sugeriram quatro níveis de determinação genética da obesidade: forte predisposição genética, leve predisposição genética, obesidade genética e resistência genética.

A hereditariedade da obesidade se deve normalmente a interações de vários genes candidatos e, por isso, é considerada uma doença poligênica. Esses genes podem tanto

predispor à obesidade como promover emagrecimento, além de interagirem uns com os outros ou com vários fatores externos. Interações de fatores biológicos endógenos (genes, hormônios, receptores, neurotransmissores etc.), comportamentais e do meio ambiente influenciam diretamente a distribuição e o acúmulo de gordura corporal, podendo aumentar os riscos relacionados com o ganho de peso.

Até o presente momento, grande parte dos genes candidatos à obesidade está relacionada com fome e saciedade e, consequentemente, ingestão alimentar. Mutações nos genes da leptina (LEP), receptor de leptina (LEPR), pró-opiomelanocortina (POMC), pró-convertase 1 (PC1), receptor de melanocortina 4 (MC4R), receptor de melanocortina 3 (MC3R), receptor neurotrófico de tirosinoquinase tipo 2 (NTRK2) e muitas outras mutações têm sido demonstradas como promotoras de obesidade mórbida e de formas raras de obesidade humana.

Pesquisas realizadas com gêmeos e crianças adotadas, comparados com seus parentes biológicos e adotivos, evidenciaram a hereditariedade do IMC. Em um estudo realizado com 5.092 pares de gêmeos ingleses com idade entre 8 e 11 anos, revelou-se que as influências genéticas são altas no IMC (77%) e na circunferência abdominal das crianças, sendo que 60% da hereditariedade da adiposidade abdominal era proveniente dos mesmos genes do IMC, e os 40% restantes eram atribuídos a fatores genéticos diferentes.

Vários polimorfismos genéticos em humanos têm sido descobertos em genes que compõem o mecanismo do relógio circadiano e estão associados a distúrbios de metabolismo. Por exemplo, estudos feitos com diferentes populações do mundo demonstraram associações entre polimorfismos do gene *clock* a SM, esteatose hepática, predisposição à obesidade, distúrbios alimentares, distúrbios do sono, esquizofrenia e distúrbio bipolar. Outras pesquisas revelaram associações de polimorfismos do BMAL1 a hipertensão e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão e NPAS2 (análogo do gene *clock*), e glicemia e PER2.

Também já foram descritas diferenças na distribuição das frequências dos polimorfismos dos genes do relógio circadiano entre populações, incluindo chineses, afro-americanos, americano-europeus, africanos, entre outras. Análises genéticas de populações indicaram que essas diferenças provavelmente se devem a fatores genéticos, preferencialmente, em detrimento à seleção natural. Esses resultados

parecem sugerir que cada população apresenta variações nos genes do relógio circadiano que possibilitam adaptações metabólicas e comportamentais de acordo com as condições ambientais, culturais e sociais do lugar em que vivem, revelando ainda mais a importância dos relógios circadianos na regulação da homeostasia energética e do peso corporal.

Considerações finais

Um grande número de evidências sugere que a obesidade possa produzir alterações de ritmos e vice-versa, já que ritmos dessincronizados também podem induzir o desenvolvimento de obesidade e de outras doenças metabólicas. Fica claro que a perfeita sincronização entre os relógios circadianos centrais e periféricos e o perfeito funcionamento do relógio do tecido adiposo são essenciais para a regulação da fome/saciedade, da adiposidade, do balanço energético e do peso corporal, e que mais estudos são necessários para o entendimento dos mecanismos moleculares e fisiológicos que estão envolvidos nesse controle. No futuro essas descobertas irão colaborar com o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento da obesidade e de outros distúrbios metabólicos.

Bibliografia recomendada

- Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Eto T, Takamura T, Irie *et al.* Associations of metabolic parameters and ethanol consumption with messenger RNA expression of clock genes in healthy men. *Chronobiol Int.* 2010; 27:194-203.
- Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM *et al.* Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science.* 2000; 289(5488):2344-7.
- Bray MS, Young ME. Circadian rhythms in the development of obesity: potential role for the circadian clock within the adipocyte. *Obes Rev.* 2006; 8:169-81.
- Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges *et al.* Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep.* 2008; 31:619-26.
- Ciarleglio CM, Ryckman KK, Servick SV, Hida A, Robbins S, Wells *et al.* Genetic differences in human circadian clock genes among worldwide populations. *J Biol Rhythms.* 2008; 23(4):330-40.

- Dallmann R, Touma C, Palme R, Albrecht U, Steinlechner S. Impaired daily glucocorticoid rhythm in PERIBrd mice. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*. 2006; 192:769-75.
- Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restrictive feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*. 2000; 14(23):2950-61.
- Esquirol Y, Bongard V, Mabile L, Jonnier B, Soulat JM, Perret B. Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms. *Chronobiol Int*. 2009; 26(3):544-59.
- Fontaine C, Dubois G, Duguay Y, Helledie T, Vu-Dac N, Gervois *et al*. The orphan nuclear receptor Rev-Erbalpha is a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma target gene and promotes PPARgamma-induced adipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 2003; 278(39):37672-80.
- Gómez-Abellán P, Hernández-Morante JJ, Luján JA, Madrid JA, Garaulet M. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(1):121-8.
- Gómez-Santos C, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Hernández-Morante JJ, Luján JA, Ordovas JM, Garaulet M. Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(8):1481-5.
- Hainer V, Zamrazilová H, Spálová J, Hainerová I, Kunesová M, Aldhoon *et al*. Role of hereditary factors in weight loss and its maintenance. *Physiol Res*. 2008; 57(Suppl 1):S1-15.
- Kalra SP, Bagnasco M, Otukonyong EE, Dube MG, Kalra OS. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. *Regul Pept*. 2003; 111:1-11.
- Kaneko K, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Ishigaki Y, Oka Y *et al*. Obesity alters circadian expressions of molecular clock genes in the brainstem. *Brain Res*. 2009; 1263:58-68.
- Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med*. 2001; 58(11):747-52.
- Kennaway DJ, Owens JA, Voultsios A, Boden MJ, Varcoe TJ. Metabolic homeostasis in mice with disrupted clock gene expression in peripheral tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293:R1528-37.
- Loboda A, Kraft WK, Fine B, Joseph J, Nebozhyn M, Zhang Q *et al*. Diurnal variation of the human adipose transcriptome and the link to metabolic disease. *BMC Medical Genomics*. 2009; 9:2-7.

- Mendoza J, Pévet P, Challet E. Circadian and photic regulation of clock and clock-controlled proteins in the suprachiasmatic nuclei of calorie-restricted mice. *Eur J Neurosci.* 2007; 25(12):3691-701.
- Mieda M, Williams SC, Richardson JA, Tanaka K, Yanagisawa M. The dorsomedial hypothalamic nucleus as a putative food-entrainable circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103(32):12150-5.
- Mistlberger RE. Circadian rhythms: perturbing a food-entrained clock. *Curr Biol.* 2006; 16(22):R968-9.
- Mistlberger RE, Skene DS. Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biol Rev.* 2004; 79:533-56.
- O'Rahilly S, Farooqi IS. Human obesity as a heritable disorder of the central control of energy balance. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32(Suppl 7):S55-61.
- Patel SR, Blackwell T, Redline S, Ancoli-Israel S, Cauley JA, Hillier TA *et al.* The association between sleep duration and obesity in older adults. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(12):1825-34.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B *et al.* The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14(4):529-644.
- Ravussin E, Redman LM. Adiposity and comorbidities: favorable impact of caloric restriction. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2009; 63:135-46, 147-50, 259-68.
- Reppert SM, Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol.* 2001; 63:647-76.
- Schibler U, Ripperger J, Brown SA. Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *J Biol Rhythms.* 2003; 18(3):250-260.
- Shimba S, Ishii N, Ohta Y, Ohno T, Watabe Y, Hayashi M *et al.* Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102:12071-6.
- Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5(5):253-61.
- Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004; 141(11):846-50.
- Teboul M, Guillaumond F, Gréchez-Cassiau A, Delaunay F. The nuclear hormone receptor family round the clock. *Mol Endocrinol.* 2008; 22(12):2573-82.
- Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E *et al.* Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science.* 2005; 308:1043-5.

- Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults
Eur J Endocrinol. 2008; 159(Suppl 1):S59-66.
- Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. Arch Intern Med. 2005; 165(1):25-30.
- Wu X, Zvonic S, Floyd ZE, Kilroy G, Goh BC, Hernandez T *et al.* Induction of circadian gene expression in human subcutaneous adipose-derived stem cells. Obesity (Silver Spring). 2007; 15(11):2560-70.
- Yoshitane H, Takao T, Satomi Y, Du NH, Okano T, Fukada Y. Roles of clock phosphorylation in suppression of E-box-dependent transcription. Mol Cell Biol 2009; 29(13):3675-86.
- Zanquette MM, Seraphim PM, Sumida DH, Cipolla-Neto J, Machado UF. Caloric restriction reduces pinealectomy-induced insulin resistance by improving GLUT⁴ gene expression and its translocation to the plasma membrane. J Pineal Res. 2003; 35(3):141-8.

Flora Intestinal e Obesidade

Andrey dos Santos, Patrícia de Oliveira Prada, Bruno de Melo Carvalho
e Mario Jose Abdalla Saad

Introdução

Atualmente a obesidade é um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo, sendo o mais significativo fator de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doença cardíaca, hipertensão arterial (HA), dislipidemia aterosclerose e algumas formas de câncer.

A obesidade tem origem poligênica e multifatorial. Diversos estudos mostram que existe um forte componente genético a ser considerado. Entretanto, influências ambientais, incluindo mudanças na disponibilidade de alimentos, composição da dieta e atividade física, têm sido observadas como principais responsáveis pelo aumento da prevalência de obesidade nas últimas décadas.

Recentemente, um novo mecanismo tem emergido como possível contribuinte da regulação energética: a função da flora intestinal.

A flora intestinal pode ser considerada um órgão metabólico microbiano composto principalmente por bactérias anaeróbicas que evoluíram juntamente com nossa fisiologia. Esta comunidade de bactérias inclui cerca de 500 a mil espécies, as quais têm aproximadamente 100 vezes mais genes que o genoma humano.

A flora intestinal confere valiosas funções ao hospedeiro, como capacidade de modificar o sistema imune e habilidade para degradar e promover absorção de componentes dietéticos que de outra maneira seriam indigeríveis; além de, provavelmente, mediar outras funções ainda desconhecidas.

Recentemente, demonstrou-se que a obesidade é associada a mudanças na composição da flora intestinal. Adicionalmente, demonstrou-se que a flora microbiana

intestinal pode alterar a energia extraída da dieta, regular genes, proteínas envolvidas na homeostase energética e o estoque de energia. Estas evidências sugerem que a flora intestinal pode ter uma função direta no desenvolvimento de obesidade.

Flora intestinal normal

O trato gastrintestinal apresenta grande número de bactérias chamadas comensais. O número de bactérias no trato gastrintestinal é 10 vezes maior do que o número de células somáticas e germinativas juntas.

O ácido biliar e as secreções pancreáticas impedem a colonização de bactérias no estômago e no intestino delgado proximal. Entretanto, o cólon é colonizado com aproximadamente 10^{12} organismos/g de conteúdo intestinal (Figura 95.1). Recentemente foi demonstrado que Bacteroidetes e Firmicutes são responsáveis por mais de 90% de todo filotipo de bactéria no trato gastrintestinal. Mais de 90% da população bacteriana são exclusivamente anaeróbicas e pertencendo aos gêneros *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, entre outras.

A flora intestinal tem importante papel na função normal do intestino e na manutenção da saúde de seu hospedeiro. É composta de bactérias potencialmente patogênicas aliadas a numerosos microrganismos não patogênicos promotores de saúde. Os benefícios que as bactérias comensais podem produzir no intestino são: auxiliar a digestão de celulose com economia de energia e também formar uma barreira de defesa natural essencial no desenvolvimento e na maturação da mucosa e do sistema imune sistêmico.

Apesar de nosso limitado entendimento da composição da flora microbiana, evidências sugerem que ela se instala no primeiro ano de vida. O intestino do feto é estéril e sua colonização é iniciada imediatamente após o nascimento, sendo influenciada por vários fatores, como método do parto, alimentação do recém-nascido, níveis de higiene e medicamentos. A colonização intestinal inicia-se após o parto, quando a criança é exposta a flora vaginal, bactérias fecais maternas e ambiente com outras bactérias. Esta primeira colonização é mantida do período perinatal até 12 a 24 meses de idade, quando a flora microbiana única e estável é estabelecida. Estudos têm mostrado que o tipo de parto pode influenciar o estabelecimento da flora microbiana em humanos. Crianças nascidas de parto normal têm colonização precoce com espécies

de bactérias benéficas de 2 gêneros, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, enquanto as nascidas por cesárea apresentam um atraso nesse tipo de colonização de até 30 dias.

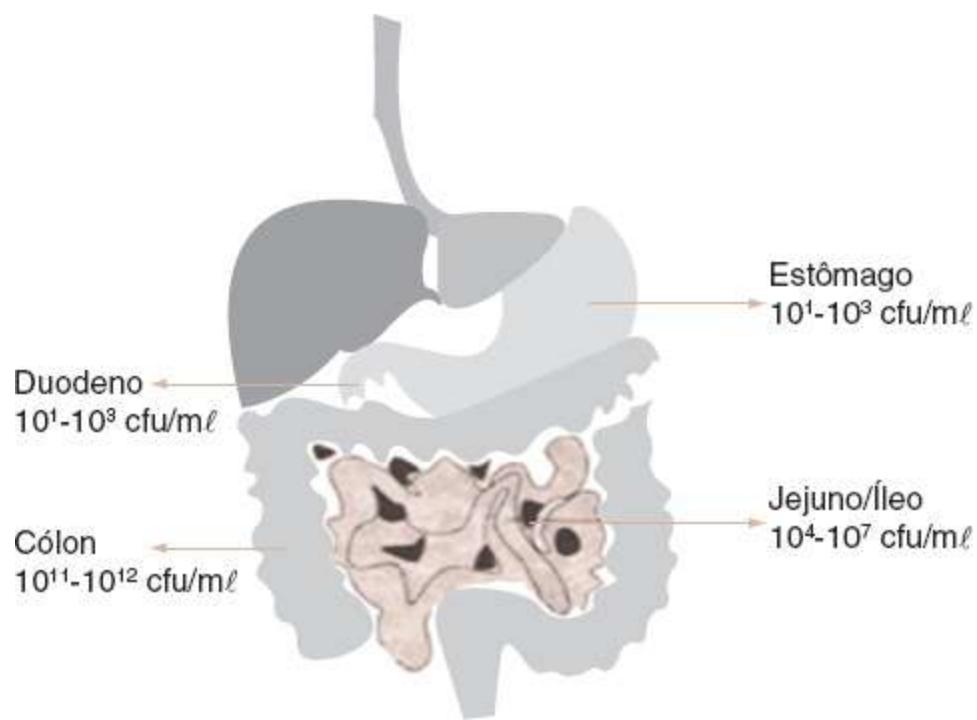


Figura 95.1 Concentrações relativas de bactérias em várias regiões do trato gastrintestinal. cfu: unidade formadora de colônia.

A colonização do intestino por microrganismos começa ao nascimento, entretanto, a composição da flora sofre diversas mudanças após o nascimento. Estudos que envolvem transplantes de flora intestinal, nos quais doadores e transplantados receberam vários tipos de dieta, revelaram que a flora intestinal se altera rapidamente de acordo com a mudança na dieta. Portanto, a dieta é um fator claramente importante na regulação da composição da flora intestinal. Em crianças em aleitamento materno *Bifidobacterium* se instala precocemente, produzindo elevadas quantidades de acetato e lactato. Eles restringem o crescimento de bactérias patogênicas como *Escherichia coli* e *Clostridium perfringens*.

Alguns estudos sugerem que a flora intestinal também pode mudar com o avançar da idade. A principal diferença microbiológica entre a flora microbiana de adultos e idosos foi a predominância de enterobactérias e redução de bactérias anaeróbias nos indivíduos idosos. A espécie bifidobactéria, vista como benéfica é dramaticamente reduzida, enquanto clostrídia e enterobactéria, que são consideradas maléficas,

aumentam com a idade. Porém, até que ponto isso pode ser decorrente de mudanças na dieta do indivíduo idoso ou um efeito direto do envelhecimento, ainda precisa ser mais bem esclarecido.

Estudos usando camundongos *germ-free* (criados em ambientes estéreis) têm demonstrado que a flora microbiana é crítica para a manutenção de função normal gastrintestinal e imunológica, além de digestão normal de alimentos. Animais *germ-free* são mais suscetíveis a infecções e têm reduzida vascularização, atividade enzimática digestiva, motilidade e níveis séricos de imunoglobulina. Por outro lado, têm aumento da espessura da parede muscular e de produção de citocina.

Flora intestinal e obesidade

Os primeiros estudos demonstrando que a obesidade é acompanhada por mudança na composição da flora intestinal surgiram a partir da caracterização de mais de 5 mil sequências gênicas de bactérias intestinais, em que observou-se que camundongos obesos (*ob/ob*) tinham uma redução de 50% na abundância de Bacteroidetes e aumento proporcional de Firmicutes em comparação com os camundongos controles magros (Figura 95.2). De modo similar, indivíduos obesos têm redução de colonização por Bacteroidetes e aumento de Firmicutes intestinais em comparação com pessoas magras. Esta alteração foi abolida quando os indivíduos obesos perderam peso após 52 semanas em dieta hipocalórica.

Em outro estudo realizou-se transplante de flora intestinal de camundongos magros e geneticamente obesos (*ob/ob*) em camundongos controles *germ-free*. Após 2 semanas, os animais hospedeiros da flora proveniente de obesos apresentaram aumento de adiposidade e maior extração de calorias da dieta do que os hospedeiros da flora proveniente de magros. Análise genômica da comunidade intestinal de microrganismos chamada metagenômica, de animais que receberam dieta hiperlipídica, demonstrou aumento de hidrolases glicosídicas, capazes de quebrar polissacarídos considerados indigeríveis normalmente. Em paralelo, foi encontrado aumento de proteínas transportadoras e enzimas envolvidas na fermentação de açúcares simples, que podem ser utilizados para lipogênese hepática. Estes mecanismos podem explicar, pelo menos em parte, um aumento de extração de energia da dieta e, por conseguinte, aumentar a oferta de energia para o hospedeiro.

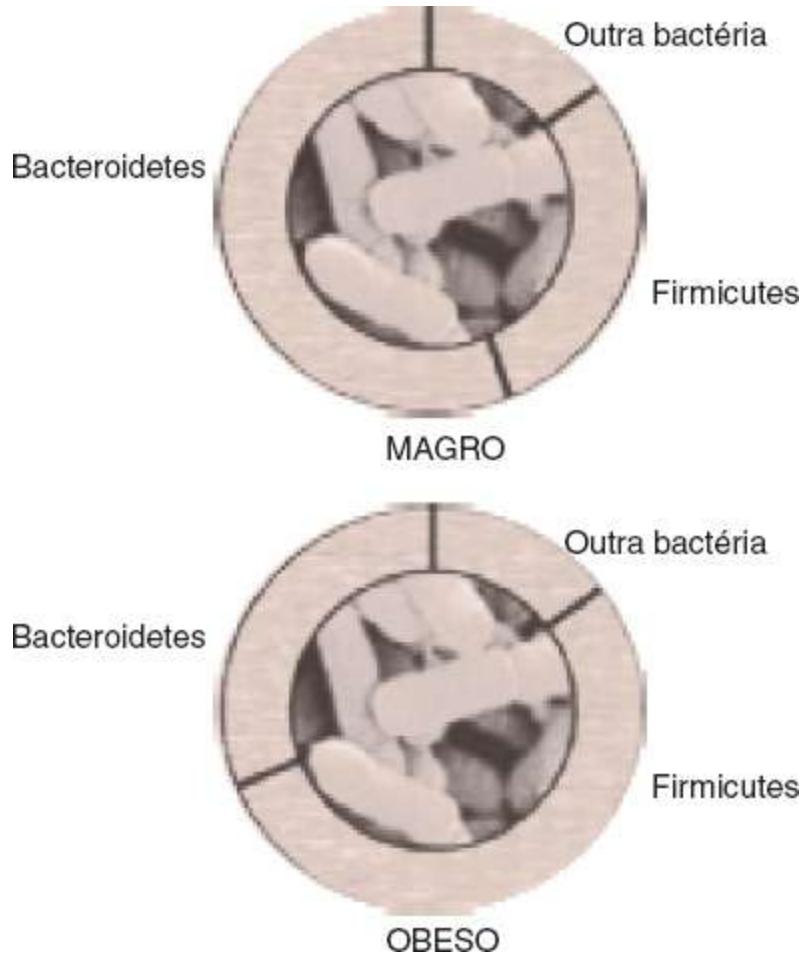


Figura 95.2 Proporção relativa de Firmicutes e Bacteroidetes em camundongos magros e obesos.

A partir destes dados, algumas perguntas ficaram em aberto, como, por exemplo, se a diferença de flora intestinal entre magros e obesos pode ser consequência de ingestão de dietas diferentes ou se as condições genéticas e ambientais é que podem predizer o tipo de flora intestinal.

Utilizando uma diferente abordagem metodológica, investigadores transplantaram flora fecal humana adulta em camundongo da linhagem C57BL/6J*germ-free*. Após receberem a flora humana, os animais foram submetidos à dieta hiperlipídica por cerca de 4 semanas. Após esse período, a flora destes animais foi transplantada para um segundo doador, um camundongo magro também *germ-free*. Neste estudo, constataram que os animais magros receptores da flora intestinal dos obesos desenvolviam adiposidade aumentada mesmo quando submetidos à dieta hipolipídica, sugerindo que a flora do obeso pode, por si só, contribuir para o aumento da adiposidade,

independentemente da dieta.

Trato intestinal do feto e flora

O trato gastrintestinal do feto é considerado estéril até o momento do nascimento, quando é imediatamente colonizado ao entrar em contato com várias bactérias oriundas do ambiente hospitalar, do contato com outras pessoas e principalmente da flora vaginal e fecal da mãe. Crianças nascidas por parto natural desenvolvem uma flora similar à flora vaginal de sua mãe (*Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp., *Sneathia* spp.). Enquanto crianças nascidas por meio de cesarianas são caracterizadas por uma flora similar não somente à flora da pele da mãe (*Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp.), mas também da pele de outras pessoas que participaram do parto como médicos, enfermeiras e do próprio ambiente hospitalar.

Inicialmente apenas alguns tipos de bactérias participam da colonização da flora intestinal do recém-nascido. Esta colonização contribuirá para manutenção da barreira intestinal, para melhor assimilação de carboidratos e para modulação do sistema imune da mucosa. Dessa maneira o tipo de parto pode influenciar futuramente o aparecimento de doenças como asma e alergias, descritas como mais frequentes em crianças nascidas por meio de cesarianas. A formação da flora intestinal pode estar ligada à sensibilização alérgica na infância, a um desequilíbrio metabólico e maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares na vida adulta. Além disso, a alimentação nos primeiros meses de vida pode ser considerada um fator determinante para uma vida saudável tanto na fase infantil como adulta.

Uma flora mais complexa é formada ao longo do desenvolvimento da criança e apesar de ainda não existir uma definição do que seria uma flora intestinal humana normal, estudos anteriores possibilitam inferir um padrão geral. As bactérias aeróbicas como as *Pseudomonas* são as primeiras a colonizarem o trato intestinal. Quando esses organismos esgotam as fontes iniciais de oxigênio (em uma questão de dias), o intestino torna-se um ambiente anaeróbico, que favorece o desenvolvimento de bactérias estritamente anaeróbicas, como *Bifidobacterium*, *Clostridium* e *Bacteroides*, e às vezes *Ruminococcus*. A partir de uma baixa diversidade inicial e baixa complexidade, a flora intestinal do recém-nascido vai lentamente se desenvolvendo e amadurecendo, atingindo um estado adulto em torno de 3 anos de vida.

O estabelecimento da flora intestinal é um processo dinâmico porém complexo, em que diversos fatores podem produzir um desequilíbrio na sua formação. A flora de crianças alimentadas exclusivamente com leite materno apresenta uma colonização com maior número de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, enquanto na utilização de fórmulas infantis há predominância de *Clostridium*. O leite materno pode atuar como um pré-biótico, uma vez que os oligossacarídios, principais componentes do leite materno humano, são fermentados principalmente por *Bifidobacterium* para produção de ácidos graxos de cadeia curta, deixando o meio ácido e favorecendo a seleção destas bactérias. Além disso, o leite materno contém numerosos fatores que modulam e promovem o desenvolvimento do sistema imunitário infantil como imunoglobulinas, lisozima, citocinas imunorreguladoras, entre outros.

Este desequilíbrio também foi demonstrado em crianças que foram tratadas com os antibióticos. Crianças tratadas com gentamicina e ampicilina dentro de 48 h após o nascimento apresentaram, após 8 semanas, grande quantidade de *Proteobacteria* além de diminuição da diversidade de espécies pertencentes a *Bifidobacterium* em relação ao grupo de crianças sem tratamento. Um estudo de coorte realizado na Inglaterra com mais de 11.000 crianças demonstrou que crianças tratadas com antibióticos nos primeiros 6 meses de vida apresentam ganho significativo de peso quando comparadas com crianças sem tratamento.

O uso de antibiótico na fase inicial da vida da criança pode alterar a flora intestinal e consequentemente o sistema imunológico, influenciando negativamente a saúde ao longo prazo. Assim a prescrição de antibióticos na fase inicial de vida deveria ser mais bem direcionada e por um período mais breve possível.

Flora intestinal e processo inflamatório subclínico

Novas hipóteses também surgiram ligando a flora intestinal a obesidade e DM2. Com base na associação entre obesidade, DM2 e processo inflamatório subclínico em tecidos insulinossensíveis, sugeriu-se que o lipopolissacarídio (LPS) derivado de bactérias intestinais poderia ser o gatilho desencadeador de inflamação em indivíduos que ingerem dieta hiperlipídica. De fato, estudos em animais demonstraram que a dieta hiperlipídica muda a composição da flora intestinal e favorece o aumento relativo de bactérias que apresentam mais LPS na sua membrana. Essa mudança foi associada a

aumento de absorção e, consequentemente, dos níveis circulantes de LPS. Complementarmente demonstrou-se que infusão de doses baixas de LPS simula as alterações observadas após dieta hiperlipídica. Estas alterações seriam: aumento do tecido adiposo, ganho de peso, esteatose hepática, resistência à insulina (RI) e processo inflamatório subclínico. Em confirmação a esta hipótese, a modificação da flora intestinal de animais obesos pela administração de antibióticos reduz os níveis circulantes de LPS e melhora a sensibilidade à insulina (SI) e suas consequências (Figura 95.3).

Estudos em humanos reforçam estes dados e mostram que em pacientes com DM2, ou em obesos, os níveis circulantes de LPS são mais elevados e se correlacionam ao grau de resistência à insulina. Estes níveis de LPS podem se elevar rapidamente após a ingestão de uma refeição rica em lipídios. O mecanismo pelo qual o LPS aumentaria a inflamação subclínica seria por estímulo de receptores do sistema imune inato (*toll like receptors* [TLR]).

Mais recentemente, demonstrou-se que animais deficientes em TLR5, um dos TLR mais expressos na mucosa intestinal, desenvolvem obesidade. Esse fenômeno foi associado a mudanças na composição da flora intestinal desses animais, sugerindo que alterações no sistema imune inato podem contribuir para mudança na flora intestinal e causar obesidade.

Flora intestinal e regulação de genes do hospedeiro que modulam o balanço energético

Nos experimentos em que se mostra que animais criados em ambientes estéreis quando expostos a flora intestinal de animais obesos ganham peso, demonstrou-se que a absorção de monossacarídis é maior, e isso induz lipogênese hepática mediada por 2 genes: *carbohydrate response element-binding protein* (ChREBP) *esterol response element-binding protein type-1* (SREBP).

Demonstrou-se também que a flora intestinal pode suprimir uma proteína reguladora, a *fasting-induced adipocyte factor* (Fiaf) que inibe a atividade da lipase lipoproteica, catalisando a liberação de ácidos graxos dos triglicerídos (TG). Com a supressão da Fiaf, aumenta-se a atividade da lipase lipoproteica, o que leva a um aumento no armazenamento de calorias na forma de gordura. Por outro lado, em animais

criados em ambientes estéreis, os níveis de Fiaf são elevados e modulam o metabolismo de ácidos graxos por 2 mecanismos adicionais:

- Aumento dos níveis de coativador 1- α do receptor ativador proliferação de peroxissomas (PGC-1 α), que aumenta genes da oxidação de ácidos graxos
- Aumento da atividade de monofosfato de adenosina quinase (AMPK), que também aumenta a oxidação desses lipídios.

► Produtos derivados da flora intestinal e suas funções metabólicas

A flora intestinal tem um impacto sobre a fisiologia de mamíferos por meio de vários mecanismos. Um deles é mediante a fermentação realizada pelas bactérias intestinais a partir de fibra dietética. Esta fermentação produz metabólitos, principalmente ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que desempenham um papel importante no metabolismo energético e são representados na sua maior parte por acetato, propionato e butirato, que têm efeitos fisiológicos em diferentes tecidos.

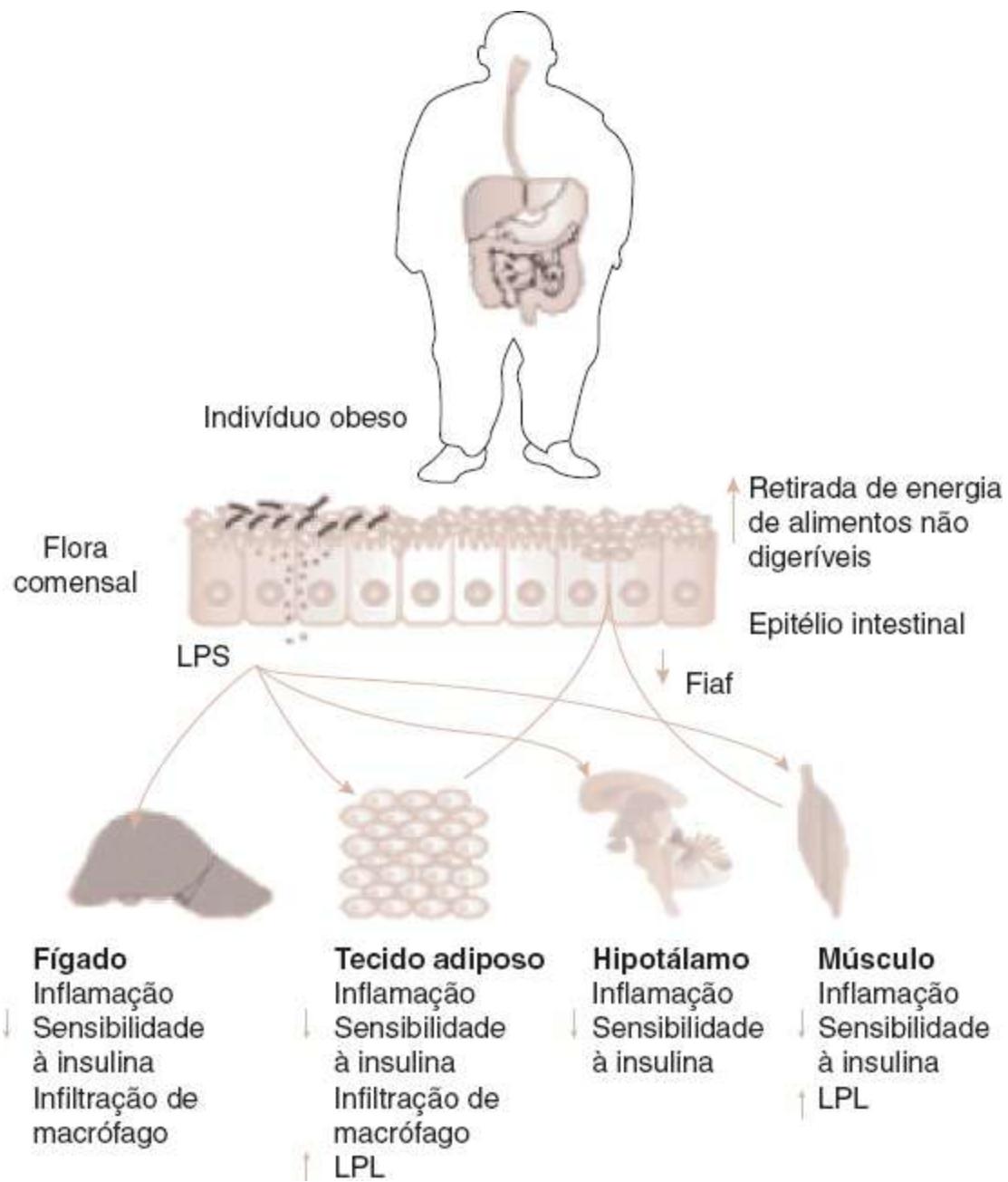


Figura 95.3 Visão esquemática de possíveis mecanismos que ligam flora intestinal e obesidade. Fiaf: fator adipócito induzido por jejum; LPL: lipase lipoproteica; LPS: lipopolissacarídio.

O butirato, por exemplo, atua como fonte de energia para célula da mucosa e pode desempenhar um papel fundamental no crescimento e diferenciação celular. A administração de acetato ou o aumento da produção mediado pela flora intestinal modula ativação da AMPK (*5'-AMP-activated protein kinase*), que inibe a acetil-CoA carboxilase, promovendo a oxidação dos ácidos graxos e o gasto de energia e levando

a um aumento da sensibilidade à insulina e redução da intolerância à glicose em ratos diabéticos e camundongos em dieta hiperlipídica. Estudos em animais sugerem que o propionato afeta a lipogênese e a gliconeogênese hepática e que o acetato atua como substrato para a síntese de colesterol.

A administração de butirato também aumenta a ativação da AMPK no músculo, culminando em aumento do gasto energético, assim como aumento da expressão da proteína descopladora (UCP1) em tecido adiposo marrom. Outras moléculas com funções de regulação metabólica podem ser liberadas por bactérias do intestino, como os ácidos linoleico conjugado (CLA), que são metabólitos de lipídios, ou ácidos biliares e gases, como metano e H₂S, mas têm funções menores na fisiologia dos mamíferos quando comparados com AGCC. Em animais e em humanos obesos demonstrou-se uma redução dos níveis de AGCC, indicando ser este último modulado pela flora do obeso.

Considerações finais

A colonização do intestino por microrganismos começa ao nascimento e sofre diversas mudanças principalmente nos primeiros anos de vida. Além disso, estudos recentes demonstraram que a flora intestinal muda rapidamente de acordo com a alteração na dieta. Portanto, a dieta é claramente um fator essencial na composição da flora intestinal.

A composição da flora intestinal é diferente entre magros e obesos, tanto em animais quanto em seres humanos. Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar a ligação entre flora intestinal e obesidade. O primeiro mecanismo consiste no papel da flora intestinal em aumentar a extração de energia de polissacarídeos indigeríveis da dieta. O segundo consiste no papel da flora intestinal em modular os níveis plasmáticos de LPS, que podem iniciar inflamação crônica de baixo grau, levando a obesidade e DM2. O terceiro mecanismo pode ser decorrente da modulação de genes e proteínas do hospedeiro que regulam o estoque e o gasto de energia.

Outro achado importante é que o transplante de flora de roedores que receberam transplante prévio de flora humana e dieta hiperlipídica em receptores magros *germ-free*, mesmo em dieta hipolipídica, induz o aumento de adiposidade.

Apesar de todos esses avanços no entendimento de como a flora intestinal pode

regular o balanço energético, muitas questões ainda precisam ser respondidas. Por exemplo, não está claro se pequenas mudanças na extração de calorias de polissacarídios indigeríveis da dieta podem induzir mudanças significativas no peso corporal.

O intestino humano é mais densamente povoado por microrganismos do que qualquer outro órgão, e a manipulação da flora intestinal pode representar uma nova abordagem para tratar a obesidade. Entretanto, a função de pré-bióticos, probióticos e antibióticos na modulação da flora intestinal na obesidade ainda não está bem definida. Probióticos são organismos vivos frequentemente usados como reguladores dietéticos que influenciam a composição da flora intestinal. Pré-bióticos são oligossacarídios não digeríveis fermentados pela flora intestinal, aumentando o crescimento de microrganismos comensais benéficos.

Assim a possibilidade de identificar fatores de risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas como a obesidade, doenças cardíacas e diabetes tornou-se extremamente importante para que no futuro seja possível utilizar medicamentos como antibióticos assim como probióticos e pré-bióticos para a modulação controlada da flora intestinal de crianças e assim prevenir o surgimento dessas doenças na vida adulta.

Bibliografia recomendada

- Akira S and Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*. 2004; 4(7):499-511.
- Amar J, Chabo C, Waget A *et al.* Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Molecular Medicine*. 2011; 3(9):559-572.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci EUA* 2007;104(3):979-84.
- Flier JS, Mekalanos JJ. Gut check: testing a role for the intestinal microbiome in human obesity. *Sci Transl Med*. 2009;1(6).
- Fouhy F, Guinane CM, Husseyd S, Walla *et al.* High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin antimicrob. *Agents Chemother*.

2012; 56(11):5811-5820.

- Hartstra AV, Bouter KEC, Backhed F and Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38:159-65.
- Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev*. 2006;27(7):750-61.
- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(31):11070-5.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444(7122):1022-3.
- Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(5):1035S-45S.
- Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *T Trends Microbiol*. 2013; 21(4):167-73.
- Songjinda P *et al*. Molecular monitoring of the developmental bacterial community in the gastrointestinal tract of Japanese infants. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005 69(3):638-41.
- Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM and Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *International Journal of Obesity*. 2013; 37:16-23.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
- Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*. 2009; 1(6)ra14.
- Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S *et al*. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010; 328(5975):228-31.

Perspectivas do Tratamento Farmacológico da Obesidade

Marcio C. Mancini, Beatriz Graciano Sant'Anna e André M. Faria

Introdução

A prevalência da obesidade tem crescido dramaticamente nas últimas décadas. A decisão de iniciar uma terapia medicamentosa em indivíduos com excesso de peso deve ser feita após uma avaliação criteriosa de seus riscos e benefícios. O primeiro passo é a avaliação do paciente, que deve incluir a determinação do índice de massa corporal (IMC), a distribuição da gordura com base na circunferência da cintura e investigações de condições de comorbidades, tais como diabetes *mellitus* 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, doença cardiovascular (DCV), apneia do sono distúrbios musculoesqueléticos e neoplasias. Estudos mostram que a perda de 5 a 10% do peso corporal, independentemente de como for alcançada, é associada a melhora do perfil de risco cardiovascular e menor incidência de DM2, com benefícios substanciais na redução da pressão arterial, melhora da concentração de lipídios séricos, aumento da sensibilidade insulínica e redução da hiperglicemias. As modificações do estilo de vida propostas no tratamento da obesidade são fundamentais e podem ser efetivas, mas, isoladamente, as taxas de sucesso a longo prazo costumam ser baixas. Medicamentos antiobesidade podem ser úteis para auxiliar pacientes obesos com IMC maior que 30 kg/m² ou 27 a 29,9 kg/m² com comorbidades, que não conseguiram alcançar metas de perda de peso por meio de dieta e atividade física. As substâncias mais utilizadas atualmente (sibutramina e orlistate) provocam uma perda de peso subtraída do placebo em média de 3 kg a 5 kg após 1 ano de tratamento. Essa pequena eficácia contrasta com a perda de peso alcançada nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (*i. e.* 20 a 25% com derivação gástrica em Y-de-Roux), que resulta em uma redução significativa

de comorbidades associadas e aumento de longevidade. Faz-se necessário, portanto, o desenvolvimento de novas substâncias que apresentem maior eficácia, associada a um perfil de segurança favorável e um mínimo de efeitos colaterais. Recentemente, o campo do tratamento farmacológico da obesidade tem passado por um período de ebulação, e uma série de novas substâncias e combinações com diferentes propostas e mecanismos de ação encontram-se em estágio avançado de desenvolvimento, sendo o objetivo deste capítulo apresentá-las.

Este capítulo será dividido em duas partes:

- Monoterapia: novas substâncias estudadas para uso isoladamente. Compreende a lorcaserina, tesofensina, liraglutida e cetilistate
- Terapia combinada: uso de uma combinação de duas substâncias com mecanismos d ação distintos com o intuito de promover efeito sinérgico na redução do peso corporal. Nesse grupo incluem-se bupropiona/naltrexona, bupropiona/zonisamida, fentermina/topiramato e pranlintida/metreleptina.

Para uniformização dos achados apresentados e comparação entre as substâncias estudadas, a perda de peso será descrita em redução percentual do peso inicial. Os dados serão expressos por meio da análise de intenção por tratar e haverá referência à perda de peso subtraída do placebo (PPSP), isto é, o quanto a medicação proposta é mais eficiente em reduzir o peso a mais do que somente as modificações de estilo de vida e a motivação do paciente.

Monoterapia

► Agonistas serotoninérgicos

■ *Lorcaserina*

É sabidamente conhecido o papel da via serotoninérgica como mecanismo de perda de peso. Vários agonistas dos receptores 5-HT mostraram-se efetivos na redução do peso corporal, como a fenfluramina e a dexfenfluramina. Essas duas medicações, que têm atividade estimulatória não seletiva sobre os receptores 5-HT acoplados à proteína G (5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} e 5-HT_{2c}), foram largamente utilizadas no passado como adjuvantes no tratamento da obesidade, notadamente em associação ao catecolaminérgico

fentermina (combinação popularmente conhecida como “fen-phen”). Entretanto, ambas foram retiradas do mercado em 1997 após a descrição de uma série de 24 mulheres com valvopatia cardíaca presumidamente associada ao uso da combinação “fen-phen”. Estudos retrospectivos subsequentes corroboraram esse achado, sendo a regurgitação aórtica a alteração valvar mais específica associada à estimulação não seletiva dos receptores 5-HT. Com o reconhecimento de que a eficácia dos agonistas dos receptores 5-HT estava amplamente relacionada com o estímulo do receptor 5-HT2c, e que a toxicidade valvar cardíaca era provavelmente associada ao estímulo do receptor 5-HT2b, esforços foram direcionados para o desenvolvimento de uma substância antiobesidade com seletividade para o receptor 5-HT2c. Em 2012, a United States Food and Drug Administration (FDA) aprovou a lorcaserina, molécula com agonismo seletivo sobre o receptor serotoninérgico 5-HT2c, para o tratamento de pacientes com obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou sobrepeso ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) associado a uma comorbidade, entre elas DM2, hipertensão, dislipidemia ou apneia do sono. Essa substância apresenta seletividade funcional da ordem de 15 a 100 vezes mais pelo receptor 5-HT2c que pelos receptores 5-HT2a e 5-HT2b, respectivamente. O aumento da atividade serotoninérgica no sistema nervoso central (SNC) por meio do estímulo do receptor 5-HT2c modula o balanço calórico pela ativação da via do sistema pró-opiomelanocortina (POMC), e promove o aumento do catabolismo por intermédio dos efetores de segunda ordem tais como hormônios liberadores de tireotrofina (TRH) e de corticotrofina (CRH), receptor de melanocortina 4 (MC4R), entre outros. Estudos em animais sugerem que ratos com ausência do receptor 5-HT2c têm taxa metabólica basal diminuída, assim como hiperfagia e desregulação da saciedade. Em humanos, alguns estudos sugerem que o agonismo do receptor 5-HT2c pode aumentar a taxa metabólica basal e a termogênese, enquanto outros não corroboram esse achado.

O estudo BLOOM randomizou 3.182 pacientes com IMC entre 30 e 45 kg/m^2 com ou sem comorbidades ou IMC entre 27 e 30 kg/m^2 com pelo menos uma comorbidade, para uso de lorcaserina 10 mg 2 vezes/dia ou placebo, por um período de 2 anos. Foram realizados ecocardiogramas no basal e em 6, 12, 18 e 24 meses após o início do estudo. Pacientes com valvopatia no basal foram excluídos do estudo. Após 1 ano de tratamento, a PPSP foi de 3,6% (5,8% no grupo ativo *versus* 2,2% no grupo placebo). Quarenta e sete por cento dos pacientes em tratamento com lorcaserina perderam pelo menos 5% do peso inicial comparados a 20% do grupo placebo. Após 1 ano de

tratamento houve melhora estaticamente significativa de vários parâmetros de desfecho secundário, entre eles: pressão arterial (PA) sistólica e diastólica, frequência cardíaca (FC), colesterol total, LDL-colesterol, triglicerídios (TG), glicemia de jejum (GJ) insulina, proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade e fibrinogênio. Posteriormente resultados semelhantes foram relatados em outros estudos. O estudo BLOSSOM (4.000 pacientes) apresentou uma proporção significativa de pacientes que perderam pelo menos 5% do peso inicial em uso de lorcaserina 10 mg 2 vezes/dia ou 10 mg/dia em comparação ao placebo (47,2, 40 e 25%, respectivamente). Um terceiro estudo, BLOOM-DM, acompanhou 604 pacientes diabéticos tipo 2 em uso de lorcaserina 10 mg 2 vezes/dia ou 10 mg/dia ou placebo. Após 1 ano, a maioria dos pacientes perdeu mais de 5% do seu peso com lorcaserina em comparação ao placebo (44,7 vs. 37,5 vs. 16,1%, respectivamente). Os pacientes apresentaram o benefício adicional de redução na glicemia de jejum e na hemoglobina glicada (HbA1c).

A lorcaserina é tão eficaz e bem tolerada quanto o orlistate. Os efeitos colaterais mais frequentes relatados no primeiro ano e as taxas nos pacientes lorcaserina e placebo, respectivamente, foram: cefaleia (18,0% vs. 11,0%), infecção do trato respiratório superior (14,8 vs. 11,9%), nasofaringite (13,4 vs. 12,0%), sinusite (7,2 vs. 8,2%) e náuseas (7,5 vs. 5,4%). Efeitos adversos tais como depressão, ansiedade e ideação suicida foram infrequentes e com incidência semelhante em ambos os grupos. Mais pacientes em tratamento com lorcaserina completaram 1 ano de estudo, em relação ao placebo (54,9 vs. 45,1%). A taxa de abandono por efeitos colaterais foi indiferente do placebo, tanto no primeiro como no segundo ano de tratamento (7,1% vs. 6,7 e 3,0% vs. 3,0%, respectivamente). Em pacientes com diabetes tipo 2 em terapia antidiabética oral, a perda de peso induzida pela lorcaserina pode aumentar o risco de hipoglicemia sintomática e, portanto, pode ser necessário um ajuste de doses. Em dois dos ensaios não houve aumento significativo na incidência de valvopatia associada à serotonina. No estudo BLOOM-DM, a incidência de valvopatia na 52 semana foi de 2,9% e 0,5% nos grupos lorcaserina e placebo, respectivamente. O número total de eventos foi pequeno e não produziu análise significativa.

► Simpaticomiméticos

■ Tesofensina

A tesofensina é uma substância com propriedades de inibição da recaptação pré-sináptica de norepinefrina, dopamina e serotonina, originalmente desenvolvida para o tratamento de pacientes com doenças de Parkinson e Alzheimer, que foi subsequentemente retirada dessa linha de desenvolvimento quando estudos mostraram a eficácia limitada no tratamento desses distúrbios neurológicos. Entretanto, observou-se que um subgrupo de pacientes obesos expostos a essa medicação apresentou perda de peso não intencional de aproximadamente 4% em 14 semanas quando comparados ao grupo placebo, sem qualquer orientação dietética ou de estilo de vida. Ao promover inibição tripla de importantes neurotransmissores, a tesofensina promove inibição do apetite e aumento da saciedade. Postula-se também que o balanço energético negativo seja potencializado por aumento do gasto energético secundário à termogênese aumentada, fato que está sendo testado em ensaios clínicos em andamento.

Tendo em vista esse efeito observado a curto prazo desejável em pacientes obesos com distúrbios neurológicos, foi criado um ensaio de determinação de doses múltiplas, fase 2, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com duração de 24 semanas (TIPO-1) para avaliar a eficácia dessa medicação na redução do peso corporal de 203 pacientes com IMC entre 30 e 40 kg/m². Todos os participantes eram orientados a uma dieta leve com déficit de 300 kcal/dia além de, gradualmente, aumentarem a atividade física de 30 min a 60 min diárias. Após 24 semanas, os pacientes perderam em média 12,8 kg na dose de 1,0 mg, 11,3 kg na de 0,5 mg e 6,7 kg na de 0,25 mg, comparados a 2,2 kg no grupo placebo. A PPSP foi de 4,5; 9,2 e 10,6% nos grupos de 0,25; 0,5 mg e 1,0 mg, respectivamente (Figura 96.1). No grupo que utilizou a dose de 0,5 mg, 87% perderam mais de 5 kg e 53% perderam mais de 10 kg do peso inicial. Esses resultados correspondem a cerca do dobro da perda de peso produzida por outras medicações aprovadas para o tratamento da obesidade. A análise da composição corporal por densitometria de corpo inteiro (DEXA) mostrou que a perda de peso ocorreu principalmente à custa de gordura, sem perda excessiva de massa magra. Consistente com a perda de peso, houve redução dos TG e do colesterol total nas doses de 0,5 mg e 1,0 mg, assim como redução nos níveis de insulina e HbA1c e incremento da adiponectina. Eventos adversos mais comuns relatados foram boca seca, náuseas, dor abdominal e diarreia. A frequência cardíaca foi significativamente elevada em todos os grupos tesofensina (5 a 8 bpm). A dose mais elevada de tesofensina (1,0 mg/dia) foi associada a aumento significativo na pressão arterial sistólica e diastólica (média de

aumento de 6,8/5,8 mmHg, respectivamente).

A empresa farmacêutica que detém os direitos da tesofensina (NeuroSearch A/S) também reportou resultados preliminares de um estudo aberto de extensão do tratamento por 48 semanas (TIPO-4) em 140 pacientes que haviam completado o TIPO-1. Foram incluídos pacientes tanto dos 3 grupos ativos da medicação como do grupo placebo, e após 2 meses de *washout* da medicação todos passaram a receber a dose de 0,5 mg. A análise interina de 24 semanas mostrou que os pacientes anteriormente tratados com a dose de 0,5 mg apresentaram uma perda total de peso de 13 kg a 14 kg, incluindo o que haviam ganhado no período de *washout*. Os pacientes que haviam sido alocados no grupo placebo no TIPO-1 obtiveram perda de peso de 9 kg ao final das 24 semanas de tratamento (em adição aos 2,2 kg perdidos previamente), confirmando, portanto, a eficácia da dose de 0,5 mg no manejo do peso sob condições similares de tratamento e duração.

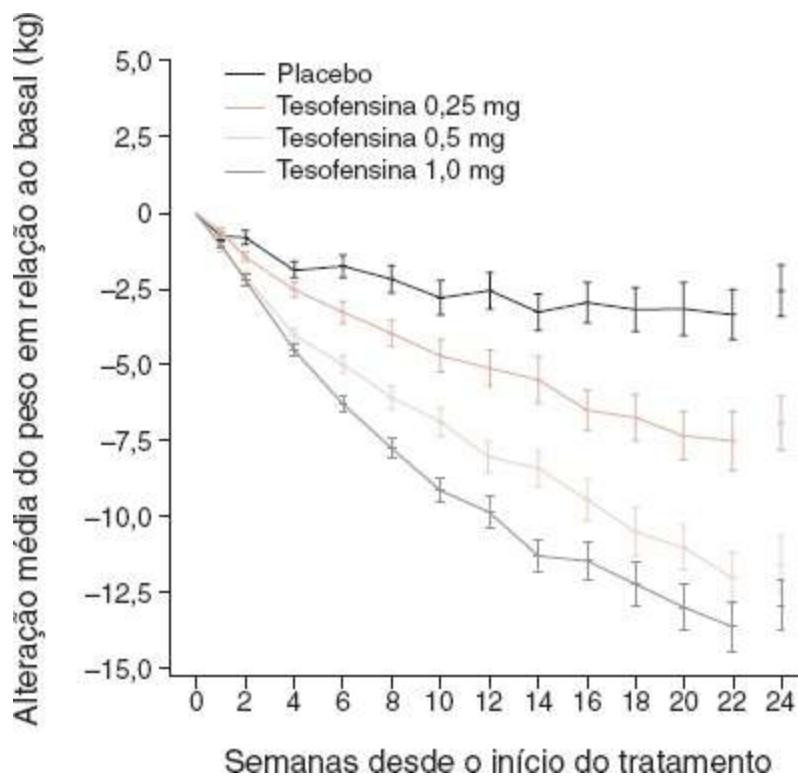


Figura 96.1 Estudo TIPO-1 de 24 semanas de duração com doses de 0,25 mg a 1,0 mg de tesofensina ou placebo.

Quatro estudos multicêntricos, duplos-cegos, randomizados comparando tesofensina ($n = 740$) e placebo ($n = 228$), forneceram a medicação oral ou placebo 1 vez/dia

durante 14 semanas sem qualquer programa de perda de peso. A PPSP foi de, 1, 1,4, 2,3 e 3,3%, nas doses de 0,125, 0,25, 0,5 e 1,0 mg nos grupos tesofensina, respectivamente ($P = 0,015$ para a dose de efeito). No subgrupo de obesos (14% placebo e 21% no grupo tesofensina), mudanças no peso foram de 1,7, 1,6, 1,5 e 3,7%. Entre os pacientes obesos, 8,2, 14,1, 20,9 e 32,1% obtiveram perda de peso superior a 5% ($P < 0,001$ para 0,25, 0,5, e 1,0 mg em comparação ao placebo). Alterações na frequência cardíaca foram de 2,1, 4,2, 6,0, e 6,8 bpm após 14 semanas em comparação ao placebo ($-0,4$; tesofensina *versus* placebo: $P < 0,001$ de 0,25 mg), mas não foi observado qualquer efeito sobre a pressão arterial.

Em geral, os efeitos colaterais da tesofensina são semelhantes aos observados com outras substâncias antiobesidade. Vinte por cento dos pacientes com a dose de 1,0 mg abandonaram o estudo por conta de efeitos adversos de maior intensidade, em comparação com os 8% do grupo de 0,5 mg e do grupo placebo. Sinais e sintomas como xerostomia, insônia, taquicardia, constipação intestinal, náuseas, diarreia, tonturas e elevação de PA e FC foram relatados e, geralmente, eram dose-dependentes. As doses de 0,25 mg e 0,5 mg foram inertes em relação à PA, enquanto a dose de 1,0 mg aumentou significativamente a PA sistólica e diastólica em cerca de 7 mmHg e 6 mmHg, respectivamente. Houve um aumento dose-dependente da FC, que varia de 5 a 8 bpm. A dose de 1,0 mg foi associada a maior sentimento de raiva e hostilidade, e tanto a dose de 0,5 mg como de 1,0 mg correlacionou-se a maior grau de confusão mental. Contudo, houve melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida global relacionada com a perda de peso em todos os 3 grupos ativos de tratamento quando comparados ao grupo placebo, relacionada com melhora da função física e autoestima. Alterações do humor foram mais frequentes nos pacientes em tratamento com a medicação (humor alterado e elevado e humor deprimido), em particular com a dose de 1,0 mg. Não houve efeito negativo nas doses de 0,25 mg e 0,5 mg em relação à incidência de transtornos depressivos ou de ansiedade.

Teoricamente, as substâncias que aumentam os níveis séricos de dopamina têm efeitos estimulantes e podem estar associadas ao uso abusivo. No entanto, a absorção e a eliminação de tesofensina oral em seres humanos são lentas, com meia-vida muita longa (220 h). Estes dados sugerem que o potencial abusivo da tesofensina é baixo. Um estudo randomizado controlado comparando o efeito da tensofensina com anfetamina e

bupropiona mostraram que os efeitos da tensofensina foram sistematicamente inferiores aos da anfetamina 15 mg, e inferiores ou semelhantes aos da bupropiona.

■ *Liraglutida*

A liraglutida é um análogo do peptídio 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) com 97% de homologia estrutural ao GLP-1 humano. O GLP-1 nativo tem meia-vida curta, de 1 min a 2 min, enquanto a liraglutida apresenta meia-vida de cerca de 13 h e pode ser administrada 1 vez/dia por via subcutânea (SC). Essa medicação foi inicialmente desenvolvida para o tratamento do DM2 e mostrou-se benéfica para o controle glicêmico em doses até 1,8 mg/dia, associada a perda de peso dose-dependente, redução das concentrações de HbA1c e melhora da função da célula β . Os mecanismos mediadores na redução de peso por liraglutida são provavelmente relacionados com uma combinação de efeitos no trato gastrintestinal e no cérebro. O GLP-1 ativo inibe o apetite e o aporte energético tanto em indivíduos normais quanto em obesos, assim como em pacientes com DM2, além de retardar o esvaziamento gástrico. Comprovou-se a eficácia dessa substância também em modelos animais, com redução de peso e da ingestão alimentar em ratos e porquinhos tratados (Figura 96.2).

Considerando o potencial da medicação como adjuvante no tratamento da obesidade mesmo em pacientes não diabéticos, desenvolveu-se um estudo para avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da liraglutida no tratamento de pacientes obesos não diabéticos com doses mais elevadas do que as previamente utilizadas para o tratamento do DM2. Foram randomizados 564 pacientes para receber liraglutida (1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg ou 3,0 mg 1 vez/dia SC, n = 90 a 95 cada), placebo (1 vez/dia SC, n = 98) ou orlistate (120 mg 3 vezes/dia por via oral [VO], n = 95). Após o rastreamento, os pacientes recebiam placebo de modo único cego por 2 semanas, e eram orientados a uma dieta pobre em gordura com déficit de 500 kcal/dia e intensificação de atividade física. Nas 4 semanas subsequentes, realizava-se a titulação da dose da liraglutida e, posteriormente, cada grupo se mantinha com uma dose constante por 16 semanas. O tratamento com placebo era subdividido em 4 grupos com injeções de volumes diferentes, correspondentes às 4 doses de liraglutida. O estudo, portanto, era cego para medicação ou placebo, mas não para a dose administrada. Quatrocentos e setenta e dois pacientes (84%) completaram o estudo. Após 20 semanas, a perda de peso foi de 2,8 kg no grupo placebo; 4,1 kg no orlistate e 4,8 kg; 5,5 kg; 6,3 kg e 7,2 kg no grupo

liraglutida, o que corresponde a uma PPSP de 4,5% no grupo que usou a maior dose de 3,0 mg (Figura 93.2). A proporção de indivíduos com mais de 5% de perda do peso inicial foi maior em quem usou liraglutida em comparação ao placebo (61 vs. 29%). Mais indivíduos tratados com a dose de 3,0 mg perderam mais que 5% do peso inicial do que os tratados com orlistate (76 vs. 44%). Houve diminuição da PA sistólica e diastólica em todos os grupos, consistentemente com a perda de peso. A prevalência de pré-diabetes reduziu entre 84 e 96% com liraglutida 1,8 mg; 2,4 mg e 3,0 mg, com uma queda na GJ por volta de 7 a 8%. A HbA1c também apresentou diminuição discreta em comparação ao placebo e orlistate, variando de 0,14% com liraglutida 1,2 mg a 0,24% com a dose de 3,0 mg. Não houve diferença em relação aos lipídios, fato que os autores atribuem que provavelmente esteja relacionado com a realização da dosagem basal somente no início do tratamento, e não na randomização 3 semanas antes, o que mascara o efeito da perda de peso conseguida nesse período inicial. Em relação à qualidade de vida, observou-se melhora nos escores de função física e de autoestima com a dose de 3,0 mg em comparação ao orlistate e ao placebo.

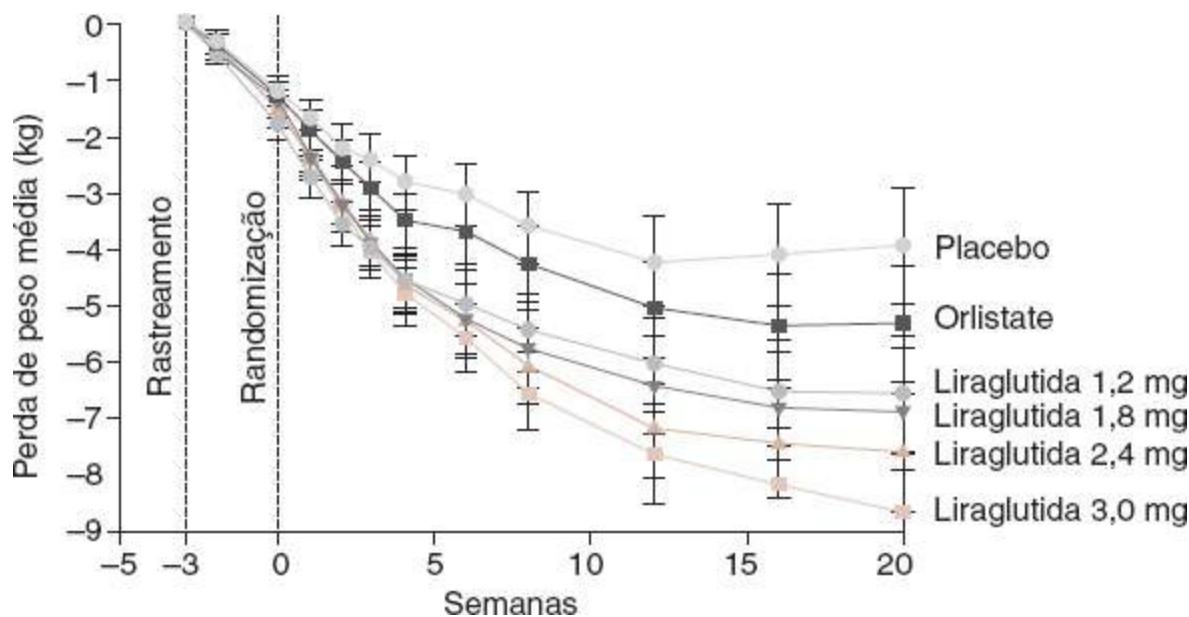


Figura 96.2 Estudo de 20 semanas de duração com doses de 1,2 mg a 3,0 mg de liraglutida ou placebo.

A frequência de efeitos colaterais foi discretamente maior nos grupos liraglutida 1,8 mg; 2,4 mg e 3,0 mg. Os eventos mais comumente relatados foram náuseas e vômitos,

que ocorreram 7 vezes mais com as doses de 2,4 mg e 3,0 mg em comparação ao placebo. Na maioria, esses eventos eram transitórios e de leve a moderada intensidade, e sua frequência aumentava com a dose. A tendência desses efeitos era diminuir a partir da 4^a semana, alcançando um platô por volta da 12^a semana. A taxa de abandono global dos pacientes em tratamento com a medicação variou de 11 a 22%, sendo por volta de metade dos casos diretamente relacionados com efeitos colaterais. Oito (2,2%) pacientes em tratamento com liraglutida abandonaram o estudo por conta de náuseas e 5 (1,3%) por vômitos. Alterações psiquiátricas foram ligeiramente mais frequentes nas pessoas tratadas com liraglutida 2,4 mg e 3,0 mg que no grupo placebo – as mais comuns apresentando insônia (6 eventos), humor deprimido (3 eventos) e nervosismo (2 eventos). Não houve incidência maior de depressão e ansiedade no grupo tratado. A FC teve leve aumento com o uso do liraglutida (até 4 bpm) em comparação ao placebo e orlistate. Eventos cardiovasculares foram infrequentes e palpitações leves foram relatadas por 1 a 4% dos indivíduos recebendo a medicação. Houve um caso de fibrilação atrial em uma mulher de 51 anos tratada com liraglutida 3,0 mg após 140 dias, sem outros eventos graves relatados. Devido ao achado em modelos experimentais de carcinogênese aumentada de células parafoliculares de tireoide em ratos tratados com liraglutida, dosou-se a calcitonina sérica de todos os pacientes, sem qualquer efeito significativo observado. Nenhum caso de pancreatite foi descrito durante o período do estudo.

Disponível nos EUA desde 2010 para o tratamento de DM2, a liraglutida foi aprovada pela FDA em outubro de 2014 como quarto agente antiobesidade. A dose para tratamento de obesidade é de 3,0 mg, em contraste às doses de 1,2 ou 1,8 mg para tratamento de diabetes. No estudo de fase 3 SCALE, para aprovação de liraglutida na dose de 3,0 mg (n = 422), os participantes perderam em média 6,0% do peso de triagem. Desde a seleção até 56 semanas, houve diminuição de peso média de 6,2% adicional com liraglutida em comparação ao placebo 0,2% ($p < 0,0001$). A perda de peso mantida a longo prazo foi estatisticamente significativa com liraglutida, com melhorias em vários fatores de risco cardiom metabólico em comparação com placebo. Apesar da necessidade de estudos de segurança com duração superior a 1 ano, que incluam desfechos de doença biliar, pancreática, mamária e tireoidiana, a aprovação da medicação concordou com abordagens específicas nos estudos de fase IV, disponíveis em 2016. Quanto aos desfechos cardiovasculares, o estudo LEADER realizado er-

paciente diabéticos em uso de dose de 1,8 mg foi suficiente para caracterizar risco cardiovascular e ampliado aos pacientes obesos com segurança para utilização de dose de 3,0 mg. Alguns especialistas sugerem que, com sua aprovação, a liraglutida deveria ser considerada substância de primeira linha no tratamento antiobesidade. Em um estudo de 56 semanas, envolvendo 3.731 pacientes, o grupo liraglutida perdeu em média 8% do peso corporal em comparação a 2,6% do grupo placebo, cumprindo assim o valor de referência da FDA para medicamentos para perda de peso com diferença de 5% entre medicação e placebo.

■ *Cetilistate*

O cetilistate é uma benzoxazinona altamente lipofílica que inibe a atividade das serina/treonina e tirosinoquinases, segunda substância da classe dos inibidores das lipases pancreáticas e gastrintestinais. O orlistate é o pioneiro dessa classe, e primeira substância liberada para tratamento a longo prazo da obesidade. Estudos fase 2 com o cetilistate confirmaram eficácia parecida com o orlistate. O objetivo do uso dessas medicações é induzir um balanço energético negativo ao inibir a hidrólise dos TG da dieta e, consequentemente, diminuir a absorção de monoglicerídios e ácidos graxos livres (AGL). Entretanto, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego controlado por placebo, mostrou que 82,5% dos pacientes apresentaram eventos adversos relacionados com o tratamento. Os efeitos colaterais mais limitantes ao seu uso são os gastrintestinais, tais como: dor abdominal, fezes oleosas, incontinência fecal e flatos com descarga oleosa.

Esse estudo com 12 semanas de duração randomizou 612 pacientes diabéticos tipo 2 IMC entre 28 kg/m² e 45 kg/m², com HbA1c > 6% e < 10% para receber cetilistate (40 mg, 80 mg ou 120 mg 3 vezes/dia), orlistate 120 mg 3 vezes/dia ou placebo, com as refeições. Os pacientes foram estratificados de acordo com a dose de metformina (\leq ou > 1.500 mg/dia) e eram orientados a uma dieta com déficit de 500 kcal/dia (30% gorduras). Após 12 semanas, observou-se perda de 2,91%; 2,94%; 3,88%; 4,19% e 3,74% do peso inicial para placebo, cetilistate (40 mg, 80 mg e 120 mg) e orlistate 120 mg, respectivamente (PPSP de 1,28% para cetilistate 120 mg; e de 0,83% para orlistate 120 mg). A perda de peso foi significativa para cetilistate 80 mg e 120 mg e orlistate 120 mg, porém não para cetilistate 40 mg. Houve também redução significativa, porém discreta, da HbA1c nos grupos referidos anteriormente. Não se observou mudanças nos

lipídios em relação ao basal, provavelmente devido ao curto período de tratamento, assim como uso de substâncias hipolipemiantes por boa parte dos pacientes.

A maior parte dos efeitos adversos observados era de origem gastrintestinal. Nos pacientes em tratamento com cetilistate, esses efeitos eram mais frequentes do que no placebo, porém significativamente menores do que no grupo orlistate (cerca de 30% a menos). Alguns pacientes em tratamento com orlistate abandonaram o estudo por conta de efeitos colaterais (13 pacientes orlistate 120 mg vs. 6 pacientes cetilistate 80 mg vs. 3 pacientes cetilistate 120 mg), e esses pacientes apresentavam maior frequência de sintomas graves. Os autores discutem que o importante em termos de tolerabilidade é a forma física da gordura no intestino e que isso pode ser modulado por diferenças estruturais entre o cetilistate e o orlistate. As diferenças entre as estruturas das duas moléculas, em termos de componentes hidrofílicos e lipofílicos, podem influenciar o modo como as moléculas interagem com as micelas de gordura no intestino. Sugere-se que o orlistate, ao contrário do cetilistate, pode promover a coalescência das micelas, formando óleos e aumentando o número de efeitos adversos gastrintestinais. Ambos os grupos tiveram redução discreta dos níveis de vitamina D, E e betacaroteno em relação ao placebo, sem significado clínico. Outro estudo semelhante, comparando a eficácia de cetilistate com orlistate em pacientes com obesidade e diabetes, foi realizado. Pacientes tratados com orlistate relataram 30% a mais eventos adversos do que os pacientes com cetilistate. As taxas de abandono no grupo cetilistate também foram menores.

Terapia combinada

Atualmente, não existe qualquer medicação aprovada para o tratamento da obesidade que seja ao mesmo tempo segura e altamente efetiva (*i. e.*, produza uma PPSP de aproximadamente 10% ou mais do peso inicial). A combinação “fen-phen” utilizada em larga escala na década de 1990 foi a que mais se aproximou desse resultado, atingindo em algumas séries cerca de 10 a 15% de redução do peso inicial, sendo, contudo, retirada do mercado por questões de segurança. Existe uma percepção atual de muitos especialistas de que a melhor maneira de se desenvolver um tratamento seguro e eficaz para a obesidade seria por meio da combinação de duas substâncias que possam controlar o apetite e promover a saciedade. O peso corporal é homeostaticamente

regulado para preservar o peso atual de um indivíduo. Quando o peso corporal se desvia desse nível, diversos mecanismos regulatórios são ativados para restaurar o peso aos níveis prévios. Logo, estabelecer como alvo uma determinada via molecular pode levar à perda de peso, mas respostas homeostáticas compensatórias serão ativadas, minimizando a eficácia da substância. Em analogia com o tratamento da HAS (p. ex., associação de inibidor da enzima conversora de angiotensina [ECA]/tiazídico) e do DM2 (p. ex., associação de metformina/sulfonilureia), seriam utilizadas duas substâncias com mecanismos de ação e propostas diferentes, na tentativa de maximizar o efeito desejado e, simultaneamente, diminuir a chance de efeitos colaterais. Atualmente, as combinações propostas em estágio mais avançado de desenvolvimento são: bupropiona/naltrexona, bupropiona/zonisamida, fentermina/topiramato e pranlintida/metreleptina.

► Bupropiona/Naltrexona

A associação da bupropiona com a naltrexona (Contrave[®]), aprovada recentemente pela FDA como terceira substância antiobesidade, vem sendo estudada há alguns anos pela empresa farmacêutica Orexigen Therapeutics Inc. A bupropiona é um inibidor da recaptação de dopamina e norepinefrina atualmente aprovado para tratamento de depressão e como coadjuvante da cessação do tabagismo. Seu efeito como agente redutor do peso em monoterapia já foi testado previamente, obtendo resultados modestos (PPSP de 3,7% na dose de 400 mg/dia associada a modificação intensa de estilo de vida). A naltrexona é um antagonista de receptor opioide, inicialmente aprovada como tratamento da dependência aos opiáceos e, posteriormente, da dependência ao álcool. Estudos realizados em pequeno número de pacientes com a naltrexona em monoterapia como agente antiobesidade foram frustrantes, mostrando pouca ou nenhuma redução do peso corporal.

Sobre o fato de essas substâncias apresentarem eficácia discreta quando utilizadas isoladamente, o entendimento atual das complexas vias de regulação central e periférica do apetite possibilitou que se postulasse um efeito sinérgico de sua associação. O aumento dos níveis de dopamina e norepinefrina mediado pela bupropiona estimula a atividade neural da pró-opiomelanocortina (POMC). Os neurônios produtores da POMC, localizados no núcleo arqueado do hipotálamo, ac-

serem estimulados levam à clivagem de 2 peptídios principais: o hormônio estimulador do α-melanócito (MSH-α) e a β-endorfina. O aumento do MSH-α leva à ativação do MC4R e das vias de sinalização secundárias que levam ao aumento do gasto energético e à diminuição do apetite. Em contrapartida, foi demonstrado que a β-endorfina, um opioide endógeno, é responsável por um mecanismo de autoinibição da via da POMC que resulta em aumento da ingestão alimentar em roedores. Ao inibir os receptores opioides, a naltrexona libera os neurônios da POMC da inibição pela β-endorfina e portanto, potencializa os efeitos ativadores dessa via pela bupropiona. Adicionalmente, alguns estudos em ratos demonstraram que a ingestão de alimentos palatáveis (p. ex., doces) leva a aumento dos níveis de β-endorfina no hipotálamo. Isso levou à hipótese da palatabilidade mediada pelo opioide, que postula que a liberação de opioides tem uma expressão na palatabilidade do alimento, e vice-versa. Alguns relatos anedóticos de humanos na década de 1980 sugerem que a naltrexona, embora não exercesse efeito direto na fome, levaria a uma diminuição do sentimento prazeroso relacionado com o ato de comer, o que culminaria com a redução da ingestão alimentar. O efeito sinérgico dessa associação foi comprovado em estudos com ratos, em que foi demonstrada diminuição da ingestão de alimentos tanto em ratos magros como em ratos com obesidade induzida por dieta, em comparação à monoterapia de ambas as substâncias e o placebo.

Um estudo fase 2, duplo-cego, randomizado de 24 semanas de duração, com 419 pacientes, comparou três doses diferentes da naltrexona de liberação imediata (IR) 16 mg, 32 mg e 48 mg, em associação a bupropiona 400 mg de liberação sustentada (SR), com placebo, bupropiona 400 mg SR e naltrexona 48 mg IR em monoterapia. Pacientes recebendo bupropiona isolada ou as três doses da combinação foram acompanhados por mais 24 semanas, em que se observou perda de peso de 5,4%, 5,4% e 4,3% (NB16, NB32 e NB48, respectivamente), contra 2,7% para a bupropiona, 1,2% para a naltrexona e 0,8% para o placebo. A menor perda de peso observada nos pacientes recebendo NB48 deveu-se à maior taxa de abandono (63%) por efeitos colaterais nesse grupo. Após 24 semanas não havia evidência de platô em todos os 3 grupos da combinação, e, na análise final de 48 semanas, a combinação NB32 alcançou maior taxa de sucesso com perda média de 6,6% em relação ao peso inicial. Verificou-se ainda em outros estudos fase 2 que a naltrexona SR resultava em menos efeitos colaterais do que a IR. Portanto, os estudos fase 3 foram desenhados utilizando a

naltrexona SR nas doses de 16 e 32 mg/dia e a bupropiona SR 360 mg/dia, em duas ingestões diárias. O COR-I randomizou 1.742 pacientes para NB16, NB32 ou placebo com 4 semanas de titulação da medicação e 56 semanas de duração na dose estabelecida. A PPSP foi de 3,7 e 4,8% para NB16 e NB32, respectivamente. O COR II testou a dose de NB32 em 1.001 pacientes, contra 495 que receberam placebo. Os resultados foram semelhantes aos do COR-I, com perda de peso subtraída do placebo de 5,2%. A proporção de pacientes com $\geq 5\%$ de redução do peso inicial em relação ao placebo foi também semelhante no COR-I (48 vs. 16%) e no COR-II (56 vs. 17%).

As taxas de abandono foram elevadas para ambos os estudos (46 a 51%, sem diferença em relação ao placebo), sendo cerca de metade dos casos diretamente relacionados com a presença de efeitos colaterais. Efeitos adversos mais comumente observados foram náuseas, por volta de 30%, em comparação a 5 a 6% no grupo placebo. A incidência acontecia principalmente nas primeiras semanas de tratamento, ainda na fase de titulação da medicação, com uma tendência de queda após a 4^a semana. Outros efeitos colaterais significativamente mais comuns do que o placebo, em ordem de frequência, foram: constipação intestinal, cefaleia, tonturas, vômitos e boca seca. Não houve incidência significativamente maior de efeitos adversos no sistema cardiovascular, nem em relação a transtornos depressivos ou ideação suicida. A PA dos pacientes usando a combinação permaneceu inalterada após 56 semanas, com uma queda discreta de 2 mmHg no grupo placebo, assim como um aumento desprezível da FC de 1 bpm nos pacientes tratados. Foram relatados 3 eventos adversos considerados graves possivelmente relacionados com o uso da substância: convulsão, parestesias e palpitações com dispneia e ansiedade.

A associação bupropiona e naltrexona não é considerada substância de primeira linha para o tratamento da obesidade. Devido à escassez de dados, até o momento, que comprovem a eficácia na adição de naltrexona ao tratamento com bupropiona e os possíveis efeitos adversos de tal associação, prefere-se, atualmente, o uso de outras medicações, como orlistate ou lorcaserina.

► Bupropiona/Zonisamida

Embora em estágio menos avançado de desenvolvimento, a combinação de bupropiona/zonisamida também parece promissora como substância antiobesidade. A

zonisamida é usada como substância antiepileptica no Japão desde 1989, sendo liberada para esse fim nos EUA e em alguns países europeus no início dos anos 2000. Em alguns estudos de curta duração de tratamento de pacientes epilépticos com zonisamida, observou-se perda de peso como efeito colateral. O mecanismo de ação para a atividade anticonvulsivante da medicação não é totalmente esclarecido, mas acredita-se que esteja associado ao bloqueio de canais de sódio e cálcio. Evidências *in vitro* também demonstram que essa substância leva a aumento de atividade serotoninérgica e dopaminérgica. Postula-se que esse mecanismo explique, pelo menos em parte, seus efeitos como agente redutor do peso. Outra propriedade da zonisamida relativamente fraca é de inibição da atividade da anidrase carbônica. Nesse contexto, destacam-se relatos prévios de alteração gustativa com outros inibidores da anidrase carbônica (p. ex., topiramato, acetazolamida), levando, portanto, a um efeito anoréxico.

Um estudo piloto duplo-cego, randomizado, com 60 pacientes, mostrou após 16 semanas perda de 6,0 vs. 1,0% do peso inicial para zonisamida em monoterapia (dose habitual 400 mg/dia) e placebo, respectivamente, em associação à dieta hipocalórica com déficit de 500 kcal/dia. Uma extensão aberta do estudo por mais 16 semanas com 37 pacientes mostrou continuação dos achados com um resultado final de 9,4 vs. 1,8% de redução do peso inicial. A substância foi bem tolerada nesse estudo, e o único efeito colateral relatado com maior incidência no grupo ativo que no placebo foi a fadiga. Conforme observado em outros estudos de pacientes epilépticos, houve aumento significativo da creatinina sérica de 0,13 mg/dia no grupo tratado contra 0,03 mg/dia no grupo placebo. Em um estudo subsequente com pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP), a zonisamida (em doses até 600 mg/dia) também mostrou-se eficaz tanto na redução do peso como no controle dos episódios compulsivos. Entretanto, colocou-se em questão a sua tolerabilidade, já que 8/30 pacientes usando a substância abandonaram o estudo por efeitos adversos que incluíam queixas psicológicas, alterações cognitivas e até mesmo lesão accidental com fratura óssea.

O laboratório Orexigen Therapeutics Inc. resolveu patenteiar a associação da zonisamida com a bupropiona (Empatic®). Nos estudos fase 2 realizados até agora, optou-se por testar doses mais baixas da zonisamida (120 a 360 mg/dia) com as doses de bupropiona iguais às do Contrave® (360 mg/dia), em duas ingestões diárias. Um estudo de 24 semanas de duração com 320 pacientes mostrou perda de 7,5%; 6,1% e

1,4% do peso inicial para ZB360, ZB120 e placebo, respectivamente (PPSP de 6,1% para ZB360 e 4,7% para ZB120). Os efeitos colaterais mais comumente apresentados foram cefaleia (13 a 15%), insônia (12 a 15%) e náuseas (8 a 12%). Nenhum evento adverso sério relacionado com a substância ou efeito sobre a função cognitiva, depressão, ideação suicida ou ansiedade foram relatados. Ainda não há dados publicados de estudos de fase 3 com essa combinação.

► Fentermina/Topiramato

A fentermina é uma substância catecolaminérgica, com propriedades de aumentar a liberação de norepinefrina no SNC, liberada para tratamento da obesidade nos EUA desde 1959 (em doses de até 30 mg/dia). Essa medicação também tem liberação da Anvisa, porém nunca foi comercializada no Brasil. O topiramato é uma medicação inicialmente liberada para tratamento da epilepsia, que atualmente também é prescrita para a profilaxia da enxaqueca. Alguns estudos no início da década de 2000 comprovaram a eficácia dessa substância em reduzir o peso de pacientes obesos (em doses testadas de 64 até 384 mg/dia), fato anteriormente observado nos ensaios clínicos envolvendo pacientes epilépticos normais e obesos. A eficácia da substância aumentava muito pouco com aumento das doses a partir de 192 mg/dia, e com o inconveniente do aumento de efeitos adversos. Um ponto interessante observado nesses estudos é a continuação da perda de peso por até mais de 1 ano de tratamento, sem o platô observado geralmente por volta de 6 meses com o uso das demais substâncias existentes. O topiramato também foi testado em pacientes obesos com TCAP, com bons resultados na perda de peso e redução de escores de compulsão. Entretanto, apesar de mostrar-se altamente eficaz, o entusiasmo com a substância diminuiu consideravelmente devido à elevada incidência de efeitos colaterais muito pouco tolerados pelos pacientes, tais como: parestesias, alterações de memória, dificuldade de concentração e alterações do humor. Enquanto é sabido que exerce sua atividade antiepiléptica por meio de bloqueio de canais de sódio e cálcio, potencialização da ação do GABA e inibição da anidrase carbônica, seu mecanismo de ação como agente redutor do peso ainda é desconhecido. Em modelos animais, o topiramato tanto reduz o apetite como interfere na eficiência da utilização de energia, ao aumentar a termogênese e a oxidação de gorduras (por meio do estímulo da lipoproteína lipase no tecido adiposo marrom e

no músculo esquelético).

Ao combinar doses menores dessas medicações que agem em vias diferentes, a farmacêutica Vivus Inc. tinha como objetivo amplificar os resultados positivos e minimizar a chance de efeitos colaterais. Supostamente, o efeito estimulante leve da fentermina sobre o SNC poderia sobrepujar os efeitos negativos do topiramato sobre a memória e a cognição, por exemplo. Foram testadas 3 doses do Qsymia®: baixa (fentermina 3,75 mg IR/topiramato 23 mg SR), média (fentermina 7,5 mg IR/topiramato 46 mg SR) e alta (fentermina 15 mg IR/topiramato 92 mg SR). O estudo fase 3 denominado EQUATE avaliou 776 pacientes por um período de 28 semanas (incluindo 4 semanas de titulação da medicação), no qual os pacientes foram randomizados para placebo, fentermina ou topiramato em monoterapia nas doses média e alta e Qsymia® nas doses média e alta. No final do estudo, os pacientes recebendo Qsymia® tanto na dose alta como na dose média perderam significativamente mais peso que fentermina ou topiramato dose alta em monoterapia ou placebo, comprovando, portanto, o sinergismo da associação (Qsymia® alta: -9,2%; Qsymia® média: -8,5%; topiramato 92 mg: -6,4%; fentermina 15 mg: -6,1%; placebo: -1,7%).

Recentemente foram divulgados os resultados dos estudos fase 3 com duração de 56 semanas. O EQUIP, envolvendo 1.267 pacientes obesos com IMC > 35 kg/m², mostrou redução de 11,0%; 5,1% e 1,6% para Qsymia® dose alta, baixa e placebo, respectivamente (PPSP de 9,4% para dose alta e 3,5% para dose baixa). O CONQUE avaliou 2.487 pacientes com IMC entre 27 e 45 kg/m² com duas ou mais comorbidades. Os resultados foram semelhantes com perda de 10,4%; 8,4% e 1,8% para Qsymia® dose alta, média e placebo, respectivamente (PPSP de 8,6% para dose alta e 6,6% para dose média). Houve melhora significativa de uma série de marcadores de risco cardiovascular nos pacientes usando a medicação, incluindo: circunferência abdominal, PA sistólica e diastólica e lipídios de um modo geral. Os pacientes diabéticos desse estudo tiveram redução significativa dos níveis de GJ, HbA1c e índice *homeostatic model assessment* (HOMA) em ambas as doses.

Os efeitos colaterais mais comuns, em ordem de frequência, foram: boca seca, parestesias, constipação intestinal, infecção de vias respiratórias superiores (IVAS), alteração do gosto e insônia. A taxa de abandono global foi de 31 a 43% para os pacientes fazendo uso de Qsymia® e de 47% para os pacientes do grupo placebo.

Dezoito por cento dos pacientes tomando a dose alta de Qsymia® abandonaram o estudo por efeitos colaterais contra 9% do grupo placebo. Não foi descrita alteração clinicamente significativa na função cognitiva, escalas de depressão e ansiedade ou efeitos em habilidades psicomotoras nos pacientes tomando a medicação. Não está bem esclarecido se a menor incidência de efeitos adversos com o Qsymia® está relacionada com o uso de menor dose do topiramato do que em estudos prévios ou com o fato de tratar-se de uma formulação SR.

Em fevereiro de 2014, a FDA aprovou o Qsymia®, anteriormente conhecido como *Qnexa*®. O medicamento ofereceu a maior perda de peso em ensaios clínicos, quando comparado aos três medicamentos que foram considerados pela FDA nos últimos anos. Em fase final de ensaios clínicos, os pacientes em uso de uma dose intermediária de Qsymia® perderam em média 8,4% do seu peso corporal, após 1 ano de tratamento. A FDA sugeriu medidas de segurança para reduzir o risco de efeitos colaterais com a medicação. Recomenda-se que todos os pacientes devam começar com uma dose média do fármaco e considerar uma dose elevada apenas se não perderem 3% do seu peso corporal após 12 semanas. Caso os pacientes não percam 5% do seu peso após 12 semanas de tratamento, com a dose mais elevada, deve-se interromper a medicação.

► Pranlintida/Metreleptina

O controle da homeostase energética e do peso corporal envolve complexas interações de SNC e sinais neuro-hormonais periféricos do tecido adiposo, pâncreas e trato gastrintestinal (TGI). Essas interações incluem a integração de sinais de adiposidade a longo prazo, tais como insulina e leptina, e sinais de saciedade a curto prazo, tais como amilina, peptídio YY, incretinas e colecistocinina. Os primeiros apresentam secreção tônica pelo pâncreas e pelo tecido adiposo, respectivamente, enquanto os segundos têm secreção episódica em resposta à presença de alimentos no TGI.

A amilina é um hormônio peptídico de 37 aminoácidos cossecretado com a insulina pelas células β pancreáticas, que se liga a receptores no rombencéfalo (cérebro posterior, estrutura que compreende bulbo raquidiano, ponte e cerebelo), levando a aumento da saciedade e diminuição da ingestão alimentar. Em estudos prévios em pacientes obesos em monoterapia, esse hormônio mostrou perda de peso mantida e prolongada.

A leptina é um neuro-hormônio secretado predominantemente pelos adipócitos, que se liga a receptores no hipotálamo, apresentando papel-chave na regulação da homeostase energética a longo prazo. Sabe-se que humanos com deficiência desse hormônio apresentam hiperfagia e obesidade graves, e que a reposição de metil-leptina humana recombinante (metreleptina) nesses pacientes leva a uma reversão quase completa desse fenótipo. Entretanto, em pacientes obesos sem deficiência de leptina, a administração dessa substância em monoterapia, mesmo em doses farmacológicas elevadas, falhou em produzir perda de peso substancial.

É importante o entendimento de como essas substâncias interagem umas com as outras, tanto na fase dinâmica de perda de peso como na fase de peso reduzido já estabelecida. Os níveis circulantes de leptina caem rapidamente após a perda de peso induzida por dieta, suscitando uma série de respostas contrarregulatórias hormonais, metabólicas e autonômicas responsáveis em manter o peso inicial. Esse é um dos mecanismos compensatórios que dificultam a progressão ou mesmo a manutenção de determinada redução do peso corporal. Interessantemente, demonstrou-se previamente que a restauração dos níveis basais de leptina, por meio da reposição de metreleptina em humanos submetidos à perda de peso induzida por dieta, contribui para atenuar essas respostas contrarregulatórias da perda de peso. Nesse estudo, Rosebaum *et al.* demonstraram que, após a administração de metreleptina, o gasto energético, a eficiência de trabalho do músculo esquelético, o tônus do sistema nervoso simpático (SNS) e os níveis circulantes de T3 e T4 retornavam aos níveis basais pré-perda de peso.

A queda da leptina induzida por dieta também contribui para diminuir o efeito anorexigênico dos sinais de saciedade no rombencéfalo. Por outro lado, é crescente o reconhecimento de que os sinais do rombencéfalo podem exercer efeitos importantes na sinalização da leptina no hipotálamo.

Estudos pré-clínicos em ratos com obesidade induzida por dieta mostraram que o tratamento combinado com amilina e leptina levou a uma resposta pronunciada e sinérgica na redução da ingestão alimentar (até 45%) e do peso corporal (até 15%). Comprovou-se que a perda de peso era gordura-específica e não acompanhada das reduções do gasto energético e da oxidação de gorduras habitualmente observadas com a restrição calórica. Esses dados corroboravam, portanto, a hipótese de que a

associação da pranlintida (análogo da amilina) à metreleptina teria um potencial papel no tratamento de humanos obesos.

O primeiro ensaio clínico com a associação envolveu 177 pacientes obesos com IMC entre 30 e 35 kg/m² (81%), ou pacientes com sobrepeso com IMC entre 27 e 30 kg/m² com aumento de circunferência abdominal (homens > 102 cm, mulheres > 88 cm). O estudo teve duração total de 24 semanas, sendo as 4 semanas iniciais de titulação da dose da pranlintida (180 mcg 2 vezes/dia nas primeiras 2 semanas e 360 mcg 2 vezes/dia nas próximas 2 semanas, SC), em associação a uma dieta com déficit calórico de 40%. Após esse período, os pacientes que haviam perdido de 2 a 8% do peso inicial eram randomizados em uma proporção de 1:2:2 para receberem metreleptina 5 mg 2 vezes/dia/placebo, pranlintida 360 mcg 2 vezes/dia/placebo ou pranlintida 360 mcg 2 vezes/dia, metreleptina 5 mg 2 vezes/dia, respectivamente. Segundo os autores, no momento do estudo não havia ampolas de placebo suficientes, o que justificou a não inclusão de um braço com esse grupo. Cento e trinta e nove pacientes preenchiam os critérios de inclusão após as 4 semanas iniciais. Ao final das 24 semanas, a perda de peso foi significativamente maior no grupo recebendo a terapia combinada de pranlintida/metreleptina (-12,7%) do que pranlintida (-8,4%) ou metreleptina (-8,2%) isoladamente. Tais achados foram divulgados em relação à população que completou o estudo, e os autores não divulgaram numericamente os dados em relação à análise de intenção de tratar, ainda que a diferença também tenha sido significativa. Embora dentro da faixa da normalidade no rastreamento tenha havido tendência de melhora dos níveis de TG, colesterol total, LDL-c, glicemia, insulinemia e RI aferida pelo HOMA.

A maioria dos efeitos colaterais resumia-se a reações adversas no local da injeção (dor, eritema; 58,9%) e náuseas (12,5%). Outros efeitos colaterais foram muito pouco frequentes, ocorrendo em até 5% dos casos, e incluíam nasofaringite, cefaleia, constipação intestinal, diarreia etc. A taxa de abandono global foi indiferente entre os grupos, que variavam de 30 a 34%. Um paciente em cada grupo abandonou por reações adversas no local da injeção e 1 paciente no grupo da terapia combinada abandonou por náuseas, 4 pacientes já haviam abandonado também por náuseas nas semanas iniciais de titulação da pranlintida.

Considerações finais

O crescimento da obesidade nas últimas décadas no Brasil e no mundo é alarmante. Também é visível o aumento exponencial dos casos de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (CB), refletindo um esforço dos médicos em tentar reverter potenciais complicações associadas à doença e ao mesmo tempo expondo a pequena gama de opções farmacológicas disponíveis para o tratamento clínico.

Atualmente no Brasil existem apenas 2 opções de substâncias disponíveis para tratamento da obesidade a longo prazo: sibutramina e orlistate. O orlistate é uma substância com eficácia pequena na redução de peso, mas tem a seu favor o fato de ser isento de efeitos adversos no sistema cardiovascular, podendo ser usado com segurança nessa população. A sibutramina é a substância mais estudada até hoje e também uma das mais prescritas, com bons resultados e um perfil favorável de efeitos colaterais. Entretanto, dados do estudo *Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial* (SCOUT) que tinha como objetivo avaliar a capacidade da medicação em reduzir eventos cardiovasculares (incluindo infarto agudo do miocárdio [IAM], acidente vascular cerebral [AVC], parada cardiorrespiratória revertida ou morte) em uma população obesa de alto risco (pacientes com DM2 e outro fator de risco, pacientes com histórico de evento cardiovascular prévio, pacientes com DM2 e outro fator de risco e histórico de evento cardiovascular prévio) mostraram aumento discreto, porém significativo, desses desfechos no grupo de pacientes recebendo a sibutramina (11,4 vs. 10%), o que motivou a European Medicines Agency (EMEA) e a FDA a suspender a comercialização da substância na Europa e EUA.

A Anvisa optou por não suspender a substância, emitindo um parecer contra o uso da medicação em pacientes com essas características, previsto anteriormente em bula. Portanto, no presente momento, permanece a máxima de que é fundamental a avaliação criteriosa de médicos especialistas, pesando os riscos e os benefícios do uso dessa medicação e levando em consideração a característica individual de cada paciente.

Neste capítulo, foram descritas novas substâncias antiobesidade aprovadas ou com potencial aprovação para uso a curto e a médio prazos. A Tabela 96.1 resume os mecanismos de ação dessas medicações e a Tabela 96.2 resume os principais resultados dos ensaios clínicos. A Figura 96.3 ilustra a PPSP observada nos principais ensaios clínicos realizados com essas substâncias até o presente momento, embora obviamente haja uma grande heterogeneidade em relação ao número de pacientes e à

duração do acompanhamento. Para fins de comparação, foram acrescentados dados da sibutramina e do orlistate de uma metanálise de 2007.

A lorcaserina é uma substância que não acrescenta muito em termos de potência em relação às atualmente existentes, mas pelos resultados apresentados, parece apresentar ótima tolerabilidade, sem o inconveniente de desenvolvimento de valvopatia e hipertensão pulmonar visto com as extintas fenfluramina e a dexfenfluramina. Supostamente existe uma possibilidade de associação à fentermina com o objetivo de maximização de resultados, em analogia à combinação “fen-phen”.

Tabela 96.1 Substâncias propostas e mecanismos de ação.

Substância(s)	Mecanismo de ação
Lorcaserina	Agonista serotoninérgico seletivo receptor 5-HT2c (estimulante da POMC)
Tesofensina	Inibidor da recaptação de norepinefrina, dopamina e serotonina
Liraglutida	Análogo do GLP-1 (\downarrow esvaziamento gástrico \uparrow saciedade \downarrow apetite)
Cetilistate	Inibidor das lipases pancreática e gastrintestinal
Bupropiona + Naltrexona	Bupropiona: inibição da recaptação de norepinefrina e dopamina (estimulante da POMC) Naltrexona: antagonista do receptor opioide (impede a autoinibição da β -endorfina sobre a via POMC)
Bupropiona + Zonisamida	Bupropiona: inibição da recaptação de norepinefrina e dopamina (estimulante da POMC) Zonisamida: aumento dos níveis de serotonina e dopamina (estimulante da POMC e inibidor do AgRP)
Fentermina + Topiramato	Fentermina: aumento da liberação de norepinefrina Topiramato: mecanismo desconhecido. Em modelos animais \downarrow apetite \uparrow termogênese e oxidação de gorduras
Pranlintida + Metreleptina	Pranlintida: análogo da amilina (\uparrow saciedade \downarrow ingestão alimentar) Metreleptina: reverte os efeitos da perda de peso na redução do gasto energético; exerce ação sinérgica com a pranlintida na sinalização anorexigênica no SNC

POMC: pró-opiomelanocortina; GLP-1: peptídio 1 semelhante ao glucagon; AgRP: peptídio relacionado com o Agouti.

No estudo inicial fase 2, a tesofensina exibiu resultados animadores. Excluindo a dose de 1,0 mg, as demais doses estudadas (0,25 mg e 0,5 mg) apresentaram boa tolerabilidade e resultados excelentes, tendo a dose de 0,5 mg alcançado cerca do dobro da PPSP obtida com a sibutramina, por exemplo. Com as doses menores de 0,25 mg e 0,5 mg testadas no estudo de fase 2, houve aumento dose-dependente da FC e manutenção dos níveis de PA em relação ao basal. Levando-se em consideração que a perda de peso por si só é suficiente para levar a melhorias expressivas dos níveis de PA, o fato de esses níveis permanecerem inalterados sinaliza para um potencial hipertensor da medicação. Devido à similaridade química entre a tesofensina e a sibutramina, existem especulações de que a substância possa apresentar riscos cardiovasculares inesperados relacionados com ela. Entretanto, isso é puramente especulativo e deverá ser abordado de maneira meticulosa nos estudos fase 3 de grande escala a serem realizados.

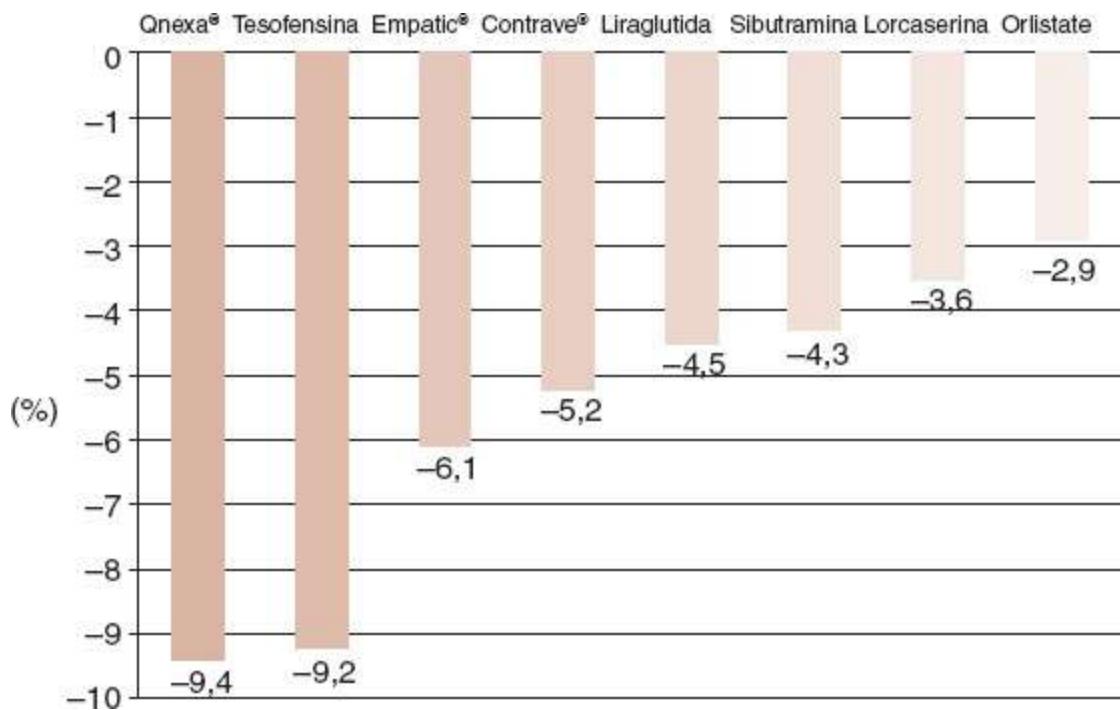


Figura 96.3 Perda de peso (percentual subtraído do placebo) com várias medicações ou combinação de medicações.

Tabela 96.2 Resumo dos resultados dos principais ensaios clínicos.

Substância(s)	Estudos	Nos pacientes	Duração (semanas)	PPSP (%)

Lorcaserina	BLOOM (Fase 3)	3.182	52	3,6
	BLOSSOM (Fase 3)	4.008	52	3,1
Tesofensina	TIPO-1 (Fase 2)	203	24	9,2 (0,5 mg)
Liraglutida	Fase 2	564	20	4,5 (3,0 mg)
Cetilistate	Fase 2	612	12	1,3 (120 mg)
Bupropiona + Naltrexona	COR-I (Fase 3)	1.742	60	4,8 (NB32)
	COR-II (Fase 3)	1.496	60	5,2 (NB32)
Bupropiona + Zonisamida	Fase 2	320	24	6,1 (ZB360)
Fentermina + Topiramato	EQUIP (Fase 3)	1.267	56	9,4 (dose alta)
	CONQUER (Fase 3)	2.487	56	8,6 (dose alta)
Pranlintida + Metreleptina	Fase 2	139	24	–

PPSP: perda de peso subtraída do placebo.

A liraglutida já está aprovada para o tratamento de diabéticos tipo 2, em doses de até 1,8 mg/dia, e foi também aprovada recentemente para o tratamento de obesidade na dose de 3,0 mg. Estudos mostram perda de peso importante com a medicação, e apesar dos efeitos colaterais gastrintestinais e o inconveniente de se tratar de uma medicação injetável, permanece com opção promissora, escolhida como substância de primeira linha por alguns especialistas.

O cetilistate apresenta eficácia discreta e pouco acrescenta ao arsenal terapêutico já disponível, mas fica também como alternativa em pacientes com contraindicação a outras medicações, notadamente em pacientes metabólicos de alto risco cardiovascular, com a vantagem de apresentar menos efeitos adversos gastrintestinais em relação ao orlistate – dado que precisa ser confirmado em estudos de maior escala.

A terapia combinada aparece como promessa de tratamento antiobesidade ao agir

em vias diferentes de regulação do apetite e gasto energético. O objetivo final é maximizar resultados, minimizar efeitos adversos e romper o platô precoce de perda de peso por volta de 6 meses visto com as medicações atualmente disponíveis.

A combinação de bupropiona/naltrexona, aprovada recentemente pela FDA, apresenta resultados discretamente superiores aos da sibutramina. Essa associação traz como vantagem pouca interação com o sistema cardiovascular e como desvantagem uma taxa razoável de efeitos colaterais, principalmente náuseas, que tendem a melhorar com o passar do tempo. Trata-se, talvez, de medicação de escolha em casos de obesos tabagistas ou com problemas relacionados com o alcoolismo.

A combinação de bupropiona/zonisamida também apresentou no estudo inicial de fase 2 bons resultados e boa tolerabilidade. Entretanto, são necessários mais dados para confirmar a real eficácia e segurança dessa associação.

A combinação de fentermina/topiramato mostrou resultados excelentes em grande número de pacientes testados e, aparentemente, apresentou melhor tolerabilidade do que o topiramato em monoterapia. Não se sabe ao certo se isso ocorreu devido ao uso da formulação SR do topiramato ou a menores doses utilizadas, mas as experiências prévias negativas do topiramato em monoterapia, com alta incidência de efeitos adversos incluindo risco aumentado de suicídio e alterações cognitivas e de memória, trazem certa preocupação.

A combinação de pranlintida/metreleptina aparece como promessa de farmacoterapia neuro-hormonal contra a obesidade. É a primeira vez que se aplica na prática, com fins terapêuticos, o vasto conhecimento que se adquiriu nas últimas décadas sobre as complexas vias de regulação centrais e periféricas da homeostase energética. Embora tenha apresentado resultados positivos, comprovando o sinergismo da associação, a ausência do grupo placebo no estudo inicial não possibilita estimar sua real eficácia e potência. Esse dado, assim como a aderência ao esquema de administração injetável, será avaliado nos grandes ensaios clínicos a serem desenvolvidos.

Por fim, deve-se ter em mente que, apesar de os dados apresentados trazerem grande esperança aos médicos que lidam no dia a dia com esse enorme problema, sempre pode haver divulgação de informações tendenciosas. Esses ensaios clínicos passam por rigorosas avaliações dos órgãos regulatórios, contudo, somente a prática

clínica e anos de experiência com uso das medicações que vierem a ser aprovadas, trarão à tona os verdadeiros benefícios e as eventuais mazelas a elas relacionadas.

Bibliografia recomendada

- Arena Pharmaceuticals, Inc. [homepage na Internet]. Lorcaserin for Weight Management [atualizada em 2010 Jan 5; Acesso em: 2010]. Disponível em: <http://www.arenapharm.com/wt/page/lho.html>.
- Astrup A, Madsbad S, Breum *Let al.* Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372(9653):1906-13.
- Astrup A, Meier DH, Mikkelsen BO*et al.* Weight loss produced by tesofensine in patients with Parkinson's or Alzheimer's disease. Obesity (Silver Spring) 2008; 16:1363.
- Astrup A, Rössner S, Van Gaal *Let al.* Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebocontrolled study. Lancet. 2009; 374(9701):1606-16.
- Bays HE. Lorcaserin and adiposopathy: 5-HT2 c agonism as a treatment for 'sick fat' and metabolic disease. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009; 7(11):1429-45.
- Bray GA. Obesity in adults: Drug therapy. UptoDate. 2015 Jan 7.
- FDA News and Events: FDA approves Belviq to treat some overweight or obese adults. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements>.
- Gadde KM, Franciscy DM, Wagner H*Ret al.* Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 289(14):1820-5.
- Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson *Get al.* Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(12):4898-906.
- Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttaduria *Met al.* Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. Obesity (Silver Spring). 2009; 17(1):30-9.
- Jones D. Novel pharmacotherapies for obesity poised to enter market. Nat Rev Drug Discov. 2009; 8(11):833-4.
- Klonoff DC, Greenway F. Drugs in the pipeline for the obesity market. J Diabetes Sci Technol. 2008; 2(5):913-8.
- Kopelman P, Bryson A, Hickling R, Rissanen A, Rossner S, Toumro *Set al.* Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. Int J Obes (Lond). 2007; 31: 494-9.

Kopelman P, Groot Gde H, Rissanen Aet al. Weight loss, HbA1 c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebocontrolled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistate (Xenical). *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(1):108-15.

Lee MW, Fujioka K. Naltrexone for the treatment of obesity: review and update. *Exper Opin Pharmacother*. 2009; 10(11):1841-5.

Mancini MC, Halpern A. Investigational therapies in the treatment of obesity. *Exper Opin Investig Drugs*. 2006; 15(8):897-915.

McElroy SL, Kotwal R, Guerdjikova Aet al. Zonisamide in the treatment of binge eating disorder with obesity: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(12):1897-906.

NeuroSearch A/S [homepage na Internet]. Tesofensine [acesso em: 2010]. Disponível em: <http://www.neurosearch.dk/Default.aspx?ID=118>.

Orexigen Therapeutics, Inc. [homepage na Internet]. Contrave and Empatic [Acesso em 2010]. Disponível em: <http://www.orexigen.com>.

Padwal R. Contrave, a bupropion and naltrexone combination therapy for the potential treatment of obesity. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009; 10(10):1117-25.

Ravussin E, Smith SR, Mitchell JAet al. Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(9):1736-43.

Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield Det al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest*. 2005; 115(12):3579-86.

Rucker D, Padwal R, Li SKet al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335(7631):1194-9.

Smith SR, Prosser WA, Donahue DJet al. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(3):494-503.

Vivus, Inc. [homepage na Internet]. *Qsymia* Obesity [Acesso em: 2010]. Disponível em: <http://www.vivus.com/pipeline/Qsymiaobesity>.

Relevância da Melatonina na Regulação do Metabolismo Energético e do Peso Corpóreo

José Cipolla-Neto e Fernanda Gaspar do Amaral

Introdução

A melatonina (N-acetil 5-metoxitriptamina) é uma indolamina, de peso molecular 232,3 g/mol. Ela é sintetizada a partir do triptofano que é transformado em serotonina após uma hidroxilação (catalisada pela triptofano hidroxilase) e uma descarboxilação subsequente. A serotonina, por sua vez, é acetilada pela arilalquilamina-N-acetyltransferase (AANAT, EC 2.3.1.87) e, a seguir, tem o grupamento hidroxila trocado por metil pela acetilserotonina O-metiltransferase (ASMT, EC 2.1.1.4, anteriormente conhecida como HIOMT – hidroxi-indol-oximetiltransferase).

A estrutura química da molécula da melatonina, com os anéis benzênico e pirrólido, além do grupamento metoxi, no carbono 5, e do grupamento acil, ligado ao nitrogênio do grupo amina, dá à molécula a característica de anfifilicidade. Isto é, a melatonina tem um coeficiente de partição tal que lhe confere a propriedade de difundir-se, tanto em meios hidrofílicos quanto lipofílicos. Dessa maneira, uma vez produzida na glândula pineal, a melatonina é imediatamente secretada (*i. e.*, não fica armazenada na glândula) e pode ser encontrada em todos os compartimentos do organismo. Além disso, os carbonos 2 e 3 do anel pirrólido têm alta capacidade de doar elétrons. Isso confere à melatonina um alto potencial redutor ou antioxidante, sendo considerado um dos mais poderosos agentes antioxidantes naturais.

A melatonina é uma molécula ubliquamente encontrada nos seres vivos, sendo descrita tanto em seres procariotos quanto em eucariotos (unicelulares e

pluricelulares). Dadas essas características históricas de aparecimento, manutenção e prevalência da melatonina, desenvolveu-se, ao longo da evolução, uma grande série de mecanismos de ação mediando a função dessa molécula. Assim, dependendo do local de sua produção e da organização do ser vivo considerado, ela pode agir intracrinamente, isto é, agir no interior da própria célula que a produz. Da mesma maneira, ela pode sair da célula que a produz e exercer ações autócrinas (na própria célula), parácrinas (em células vizinhas) e endócrinas (em células-alvo localizadas a distância). Nesse processo evolutivo, para exercer esse seu importante papel de agente sinalizador intra e intercelular, a melatonina precisou, inicialmente, interagir molécula a molécula, exercendo importante papel antioxidante e de regulação enzimática e, posteriormente, quando da sua ação a distância, passou a interagir com moléculas receptoras específicas, seja de membrana, seja nucleares.

Como consequência dessas características evolutivas, em um organismo mais complexo como os vertebrados, a melatonina pode ser produzida em vários órgãos e tipos celulares, como na retina, células do trato gastrintestinal, células imunocompetentes, células da medula óssea, pele, entre outros. A produção nesses territórios é para uso estritamente local, autócrino e/ou parácrino, e não se reflete na circulação sistêmica.

No entanto, adicionalmente à melatonina de ação local, desenvolve-se nos vertebrados uma glândula endócrina – a pineal – que produz melatonina, agora com caráter hormonal, uma vez que é lançada diretamente na circulação agindo a distância, em células-alvo, caracterizadas pela presença de receptores específicos.

A glândula pineal desenvolve-se, embrionariamente, a partir de uma evaginação dorsal da parede do terceiro ventrículo, tendo, portanto, uma origem embriológica semelhante à das retinas que pode ser observada em vertebrados não mamíferos, nos quais, além de órgão endócrino, a pineal é um órgão fotoceptor. Em mamíferos, no entanto, os fotoceptores transformam-se nos pinealócitos que passam a ter, exclusivamente, caráter endócrino e produtor de melatonina, perdendo a capacidade fotorreceptiva. Sua composição celular em mamíferos consiste em pinealócitos (cerca de 90%) e astrócitos e fibroblastos (cerca de 10%).

A melatonina é liberada nos espaços perivasculares da glândula, difundindo-se daí para a circulação. Deve-se acrescentar que, estando a pineal em íntimo contato com o

chamado recesso pineal do terceiro ventrículo cerebral, parte da produção de melatonina é diretamente secretada no sistema ventricular cerebral. No III ventrículo em particular, sua concentração é quase 100 vezes maior que na circulação sistêmica. Na circulação, a melatonina é transportada ligada à albumina plasmática.

A concentração plasmática de pico noturno, em humanos, é de aproximadamente 100 pg/ml ($0,43 \times 10^{-9}$ M). No entanto, deve-se ter cuidado ao considerar esta como a única dose “fisiológica”, uma vez que, em certos tecidos e compartimentos, como no liquor e na mitocôndria, por exemplo, a melatonina pode ser encontrada em concentrações bem mais altas.

A vida média da melatonina circulante é de aproximadamente 25 a 50 min. Sua metabolização ocorre primariamente pelo fígado, em particular pelas enzimas do complexo de citocromos P450, transformando-a em 6-hidroximelatonina que, após conjugação, é excretada na urina, principalmente sob a forma de 6-sulfatoximelatonina. Como a concentração desse metabólito urinário mantém relação direta e estreita com os níveis circulantes de melatonina, sua medição (em geral por métodos enzimáticos de ELISA) é uma das formas não invasivas de se avaliar o total da produção noturna pineal de melatonina (outro modo, também clinicamente importante e não invasivo, é a dosagem direta da melatonina salivar). No sistema nervoso central (SNC), a melatonina pode ser transformada em quinureninas sob a ação da 2,3-indolamina dioxigenase.

Como dito anteriormente, existem receptores específicos para a melatonina tanto de membrana quanto nucleares. Nos mamíferos estão bem caracterizados três tipos de receptores de membrana, adequadamente clonados e molecularmente caracterizados. Os receptores de alta afinidade, MT1 (também chamado de MTNR1A ou Mel1A) e MT2 (MTNR1B ou Mel 1B), pertencem à superfamília dos receptores ligados à proteína G. Em particular, ligam-se às proteínas Gi ou G₀, e podem promover, ambas, uma redução na produção do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). No caso do MT1, além de ligar-se à Gi, o receptor tem afinidade pelas proteínas G_q ou G₁₁, o que lhe confere a característica de, ativando a fosfolipase C, aumentar a produção de diacilglicerol e inositol trifosfato (IP₃), podendo, consequentemente, aumentar a concentração intracelular de cálcio e atividade da proteinoquinase C (PKC). Os mecanismos mobilizados pela Gi, quando da ativação do receptor MT2, também podem resultar em redução do monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Esses receptores de alta

afinidade estão distribuídos por todo o organismo desde o SNC, onde está presente em muitas estruturas, até a periferia do organismo, sendo encontrados em muitos órgãos e tecidos. O terceiro tipo de receptor de membrana para melatonina existente em mamíferos é o MT3, um receptor cuja estrutura molecular é muito parecida com uma enzima, a quinona redutase, e cujas ações não estão completamente esclarecidas. O receptor nuclear com afinidade para a melatonina é um receptor órfão da família dos receptores de ácido retinoico do tipo RZR/ROR. Alguns dos efeitos atribuídos a essa interação são a regulação da expressão da enzima lipo-oxigenase, da expressão das enzimas antioxidantes, da síntese de interleucina 2 e seu receptor, além da regulação da síntese do receptor de estrógeno do tipo E_{2α}.

É importante assinalar que a síntese de melatonina pela glândula pineal depende de uma via neural com origem nos núcleos paraventriculares hipotalâmicos e que termina com a ativação do sistema nervoso simpático torácico alto (T1, T2). Daí, os neurônios pré-ganglionares projetam-se sobre os gânglios cervicais superiores que, através dos nervos coronários, atingem o interstício da glândula pineal onde liberam norepinefrina e outros cotransmissores como, por exemplo, o trifosfato de adenosina (ATP). A norepinefrina interage com os receptores α (subtipo α₁β) e β (subtipo β₁) adrenérgicos existentes na membrana dos pinealócitos. O receptor fundamental na síntese de melatonina é o do tipo β₁. A ativação desses receptores noradrenérgicos resulta na ativação da AANAT e, consequentemente, um desvio do metabolismo da serotonina para a síntese de melatonina. É importante lembrar que substâncias betabloqueadoras, com afinidade pelo receptor β₁, podem reduzir e, dependendo da dosagem, até bloquear a síntese diária de melatonina pineal com as consequências que serão discutidas a seguir.

As características da produção de melatonina pela glândula pineal são especiais e diferem das glândulas dependentes do eixo hipotálamo-hipofisário. Em primeiro lugar, a produção de melatonina depende de um circuito neural que, como vimos, termina com a inervação simpática direta da glândula. Em segundo lugar, a produção de melatonina não está sujeita aos controles de retroalimentação clássicos conhecidos. Ou seja, a concentração plasmática de melatonina não interfere na sua produção pela glândula pineal.

Por outro lado, como uma característica essencial, a melatonina é produzida sob o

controle direto do sistema de temporização circadiana (núcleo supraquiasmático e suas projeções), estando sob o controle, portanto, do ciclo de iluminação ambiental característico do dia e da noite. Esse controle ocorre de uma maneira que, na enorme maioria das espécies estudadas (sejam elas de atividade diurna, noturna ou crepuscular), a produção de melatonina é exclusivamente noturna e a magnitude e a duração de sua concentração no extracelular estão na estrita dependência da duração do período de escuro (escotoperíodo) da noite. Sendo assim, e adicionalmente, o perfil plasmático de melatonina varia de acordo com as noites mais longas ou mais curtas típicas das diversas estações do ano.

Deve-se enfatizar que o pico da produção diária de melatonina, sendo sempre noturno, independentemente da espécie, é um dos sinalizadores circadianos mais poderosos para o meio interno. Ou seja, a melatonina sinaliza para o meio interno, pela sua presença (ou maior concentração) e ausência (ou menor concentração) diária na circulação e nos diversos líquidos corpóreos, se é noite ou dia no meio exterior. Adicionalmente, por meio da duração do seu perfil secretório noturno, a melatonina sinaliza para o meio interno qual é a estação do ano. Essa capacidade funcional de temporizar sistemas de osciladores centrais e periféricos, temporizando as expressões funcionais de um organismo ritmicamente, coloca a melatonina na categoria dos agentes chamados de cronobióticos. Como cronobiótico, portanto, a melatonina tem a capacidade de temporizar circadianamente vários fenômenos fisiológicos e comportamentais como o ciclo vigília-sono, o metabolismo energético (ver a seguir), o sistema cardiovascular, o sistema imunológico e muitos outros.

Tendo em vista ainda a produção de melatonina em humanos, deve-se levar em conta que seu perfil plasmático diário apresenta uma variação característica ao longo do desenvolvimento ontogenético: a sua produção e secreção são máximas na infância, apresentam uma pequena redução na puberdade, estabilizam-se na fase de adulto jovem, reduzindo consideravelmente em idosos quando, a partir dos 70 anos de idade, pode reduzir-se a 20% da sua produção relativamente ao adulto jovem.

De acordo com as características específicas de produção da melatonina, discutidas anteriormente, a compreensão de seus efeitos fisiológicos só pode se completar se abordada de dois pontos de vista. O primeiro implica estudar seus efeitos do ponto de vista da endocrinologia clássica, isto é, considerando que a melatonina é um hormônio

com seus receptores específicos, e observar as alterações fisiológicas em experimentos *in vivo* onde ou se administra melatonina ou a retira (no caso, na preparação clássica do animal pinealectomizado). Ainda, sob essa óptica, podem-se desenvolver experimentos *in vitro*, em que tecidos ou células são incubados com melatonina, com ou sem bloqueadores específicos de seus receptores, e os efeitos avaliados.

A segunda abordagem é menos convencional, mas que, tratando-se da melatonina, é absolutamente essencial para compreensão dos seus efeitos: é a abordagem cronobiológica. Neste caso, quando da administração de melatonina ou em casos nos quais haja, comprovadamente, uma produção menor ou ausência de melatonina, deve-se fazer um estudo detalhado da organização rítmica circadiana dos indivíduos, olhando para a relação temporal entre as diversas variáveis fisiológicas e comportamentais. Assim, a melatonina é essencial para garantir uma organização circadiana saudável, implicando a relação temporal adequada dos ciclos de vigília-sono (atividade-reposo) com, por exemplo, maior ingestão alimentar e jejum, respectivamente. Da mesma maneira, um organismo saudável tem seu metabolismo energético determinando maior sensibilidade insulínica e tolerância à glicose associadamente às fases de vigília e maior ingestão alimentar e, por outro lado, resistência insulínica e menor tolerância à glicose associados ao período de sono e de jejum. Qualquer alteração na produção de melatonina pode levar a uma alteração dessa ordenação temporal diária, levando a uma situação que é chamada de cronorruptura que invariavelmente leva a distúrbios patológicos, inclusive os ligados ao metabolismo energético e ao sono, desencadeando quadros de obesidade.

Melatonina e a regulação do metabolismo energético

O primeiro trabalho mostrando a ação direta, *in vitro*, da melatonina regulando a ação da insulina foi publicado em 1994, no qual se mostrou que adipócitos isolados de tecido adiposo branco visceral, previamente incubados com melatonina, apresentavam um deslocamento para a esquerda da curva de captação de glicose induzida por insulina, indicando que a melatonina aumentava a sensibilidade do tecido adiposo à ação da insulina. Em 1998, Lima *et al.* demonstraram, pela primeira vez, que o animal pinealectomizado apresentava um quadro de resistência insulínica e intolerância à glicose. Todos os dados subsequentes da literatura, tanto *in vitro* quanto *in vivo*,

confirmaram a função da melatonina, agindo por meio de seus receptores de membrana, na potenciação de praticamente todos os efeitos estudados da insulina: captação de glicose pelos tecidos musculares esqueléticos e cardíacos e tecido adiposo branco visceral, síntese de leptina e adiponectina pelo tecido adiposo, lipogênese, síntese de glicogênio hepático e muscular, regulação da gliconeogênese hepática, ação central da insulina, entre outros.

Esse efeito da melatonina, responsável pela potenciação da ação da insulina, ocorre nos tecidos adiposo e muscular estriado esquelético e cardíaco, levando ao aumento da transcrição e tradução gênicas do transportador de glicose 4 (GLUT4), o qual, na ausência da melatonina, tem sua expressão reduzida a 50%. Além de, nestes e em outros tecidos, a melatonina, por si, ser capaz de induzir, por meio da sua interação com os seus receptores de membrana, fosforilação em resíduos tirosínicos e ativação da subunidade β da tirosinoquinase do receptor de insulina e a fosforilação do substrato receptor de insulina 1 (IRS-1). Além disso, a melatonina provoca a mobilização de toda a cascata de sinalização da insulina como, por exemplo, as associações IRS-1/PI3 quinase e IRS-1/SHP-2, além de fosforilação de AKT e de MAP quinases. Deve-se ressaltar que a melatonina tem, ainda, o importante papel de preparar os tecidos metabolicamente importantes para responderem a outros hormônios (como os glicocorticoides) envolvidos no controle do metabolismo energético.

Outros estudos, importantes pelos seus achados, mostram que animais pinealectomizados não conseguem desenvolver as alterações metabólicas adaptativas ao treinamento físico aeróbico (e seus benefícios) e, portanto, não apresentam o mesmo desempenho de animais controles treinados. Da mesma maneira, animais idosos, que sabidamente produzem menos melatonina, não conseguem adaptar-se ao exercício físico. Consequentemente, indivíduos que apresentam ausência ou redução da produção de melatonina (idosos, diabéticos, indivíduos sujeitos à estimulação luminosa noturna, trabalhadores em turno noturno ou em turnos etc.) não conseguem a mesma eficiência na reversão da resistência insulínica pelo treinamento físico que se consegue em indivíduos ou animais jovens e/ou que apresentem produção normal de melatonina. No entanto, estudos experimentais mostram que, nesses casos, a suplementação terapêutica com melatonina reverte completamente o quadro, tornando os animais metabolicamente aptos ao exercício e, quando for o caso, revertendo o quadro de intolerância à glicose apresentado.

A melhora do sinal insulínico pela melatonina pode ser vista em outro modelo animal: o animal idoso que, como visto, apresenta redução na produção de melatonina. Os trabalhos existentes estudaram o papel da reposição terapêutica de melatonina no animal idoso que sabidamente pode apresentar, além da resistência insulínica e intolerância à glicose, obesidade e hipertensão. Demonstra-se que a reposição da melatonina por via oral (VO) provoca redução do peso corporal, pequena redução da ingesta alimentar, redução da massa adiposa, aumento da sensibilidade insulínica e da tolerância à glicose, além de, como visto anteriormente, apresentar aumento da capacidade de adaptação ao treinamento físico.

Deve-se ressaltar, no entanto, que a maioria dos efeitos da melatonina sobre a sensibilidade insulínica, em geral, e sobre a melhora da sinalização insulínica, em particular, foram evidenciados antes da perda de peso pelos animais tratados, indicando uma ação direta da melatonina e, portanto, não mediada pela perda de peso. No hipotálamo, a reposição terapêutica da melatonina promoveu um aumento de fosforilação de IRS-1 e 2 e da AKT/PKB após estímulo agudo com insulina, o que poderia, em parte, explicar a menor ingesta alimentar nesses animais. No tecido muscular estriado esquelético, a melatonina aumentou o grau de fosforilação do IRS-2 e das ERKs-1/2, contribuindo mais para os efeitos mitogênicos estimulados pela insulina do que para a captação de glicose e melhora da sensibilidade à insulina. No fígado, o aumento da fosforilação do IRS-2 e da associação deste substrato e do IRS-1 a IP3 I sugere que o tratamento com melatonina melhorou tanto a homeostase glicêmica quanto o metabolismo lipídico, considerando os papéis diferenciados destes substratos no tecido hepático. A maior fosforilação da AKT/PKB reforça esta sugestão, pois a redução do IRS-1 e 2 no fígado está associada à diminuição da ativação da AKT/PKB. No tecido adiposo, o tratamento com melatonina aumentou a fosforilação do IRS-1. Dessa maneira, os efeitos do tratamento com melatonina no tecido adiposo podem ser os responsáveis pela melhoria na sensibilidade à insulina observada nesses animais. Da mesma maneira, demonstrou-se o aumento da capacidade de captação basal e máxima de glicose nos tecidos adiposo e muscular dos animais tratados com melatonina, confirmando sua possível importância na redução da resistência insulínica do idoso. Demonstrou-se, ainda, um aumento da liberação de leptina, apesar de a massa adiposa ser menor (graças a uma redução do volume celular sem redução da

celularidade), indicando maior capacidade de produção e secreção de leptina nos adipócitos dos animais tratados com melatonina, como já era esperado, tendo em vista que, como descrito anteriormente, a melatonina potencializa a síntese de leptina induzida pela insulina. Esse aumento da leptina circulante nos animais idosos que foram submetidos à reposição terapêutica com melatonina também deve ter contribuído, além da melhora da sinalização insulínica no hipotálamo, para a redução da ingesta alimentar e peso corpóreo.

Na literatura há um conjunto grande de trabalhos mostrando o papel da melatonina na regulação da secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Quando age por meio de seus receptores de membrana, a melatonina tem um efeito inibitório agudo sobre a secreção de insulina, que é dependente da redução do cAMP e da PKA. Em ilhotas pancreáticas, adicionalmente ao seu papel inibitório da secreção da insulina, a melatonina mobiliza as vias de sinalização da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), importantes para o seu trofismo. A importância clínica desse efeito da melatonina sobre a secreção de insulina se evidencia pela demonstração, em estudos epidemiológicos usando GWA (*genome-wide association*), que indivíduos que apresentam variantes do receptor MTNR1B para melatonina (MT2 em humanos) apresentam maior tendência a hiperglicemia matutina, além de mostrarem tendência maior ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

Dentre esses trabalhos que tratam da correlação funcional entre melatonina e insulina, há os que estudam a produção de melatonina pela glândula pineal tanto de animais diabéticos induzidos por estreptozotocina quanto de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). Estudos experimentais, inclusive usando a técnica da microdiálise pineal, demonstram redução de 50% na produção de melatonina após a indução do quadro diabético por estreptozotocina. Essa redução na síntese de melatonina não depende de qualquer dano celular na glândula e é diretamente dependente de redução da tradução e da atividade da enzima aril-alquilamina-N-acetiltransferase, resultado de redução da atividade da Na-K-ATPase e redução da sinalização noradrenérgica. Para esclarecer o agente causador da queda da melatonina pineal quando do quadro de diabetes experimental – a queda da insulina circulante e/ou a hiperglicemia resultante – estudos *in vitro* (culturas de células pineais dissociadas em meio com alta concentração de glicose) ou *in vivo* (usando a técnica da microdiálise reversa da glândula pineal com soluções que apresentem altas concentrações de

glicose) mostram clara e definitivamente que a hiperglicemia tem um papel inibitório sobre a síntese de melatonina. Essa hipótese foi testada em pacientes com DM1 nos quais é muito difícil realizar o controle glicêmico, estando sujeitos, portanto, a variações consideráveis da glicemia. Nestes pacientes encontrou-se uma forte correlação negativa entre os níveis glicêmicos e a produção de melatonina avaliada pela excreção urinária de 6-sulfatoximelatonina. Dessa maneira, pode-se concluir que o quadro diabético, produzido pela redução da secreção de insulina, levando a uma hiperglicemia não controlada, conduz à redução da produção de melatonina, provocando um quadro fisiopatológico que resulta no agravamento do próprio quadro diabético.

É importante ressaltar que, além desses efeitos da ausência, redução ou reposição da melatonina em animais adultos, a melatonina é importante na programação fetal do metabolismo, sendo que sua ausência durante a gestação provoca nos filhotes, quando adultos, intolerância à glicose, resistência insulínica e grave deficiência na secreção pancreática de insulina induzida por glicose.

Melatonina e a ritmicidade biológica do metabolismo energético

Os ritmos biológicos circadianos, onipresentes nos seres vivos, constituem uma estratégia adaptativa altamente eficiente, uma vez que garantem a relação temporal entre os seres vivos e seu meio ambiente, em geral sincronizada pelo claro-escuro do dia e da noite. Para isso, o sistema de temporização circadiana organiza temporalmente todos os processos fisiológicos e comportamentais, fazendo com que os sistemas funcionais no organismo se expressem com intensidades e qualidades diferentes de acordo com a hora do dia, garantindo essa relação temporal vital entre os seres vivos e seu ambiente, aumentando as chances da sobrevivência individual e da espécie.

Por outro lado, é princípio fundamental que todos os seres vivos mantenham um equilíbrio adequado entre a aquisição, armazenamento e o consumo energético. No caso dos animais e dos mamíferos, em particular, é absolutamente necessário que a procura de alimento esteja alocada à fase de atividade da espécie e perfeitamente sincronizada com o momento do dia em que a probabilidade de aquisição energética seja a maior possível, frente a outros fatores que coloquem a vida em perigo como predação, por

exemplo. Nesse caso, o processo de aquisição energética não está necessariamente alocado, estritamente, em todas as espécies, ao dia ou à noite. Por outro lado, no entanto, por depender de forrageamento e coleta no animal adulto, a aquisição energética está necessariamente alocada ao grande surto diário de atividade típico da espécie. Ou seja, no processo de organização circadiana das funções de atividade e repouso e a sua sincronização com o meio ambiente, a fase de aquisição energética (alimentação) está quase sempre alocada ao dia ou à noite, dependendo de a espécie ser de atividade diurna ou noturna, respectivamente. Dessa maneira, correspondentemente, as funções metabólicas se modificam circadianamente para contemplar a distribuição diária da fase de atividade-alimentação e da fase de repouso-jejum.

Uma das estratégias mais importantes, desenvolvidas filogeneticamente pelos vertebrados, mamíferos em particular, para garantir a sincronização dos processos rítmicos fisiológicos e comportamentais com o meio ambiente, foi a de, independentemente das características de atividade da espécie, acoplar o processo secretório diário de melatonina pineal à fase escura, em um processo de secreção que, adicionalmente, varia sazonalmente, de acordo com a duração do dia e da noite. Dessa maneira, o perfil diário de produção de melatonina é capaz de sinalizar para o meio interno dois aspectos temporais do meio externo: dia ou noite e estações do ano. Do mesmo modo, em todos os mamíferos, a produção diária de cortisol/corticosterona, estando estritamente associada ao início do surto diário de atividade, precedendo-o imediatamente e alcançando seu pico no começo do surto de atividade diário, também é um importante marcador circadiano.

Restringindo-se, aqui, à discussão do papel da melatonina, pode-se afirmar, portanto, que o controle rigoroso da produção de melatonina, associando-a estritamente à noite, torna esse hormônio um importantíssimo agente sincronizador do meio interno (cronobiótico, como dito anteriormente), agindo tanto sobre o SNC (inclusive sobre o próprio relógio circadiano, o núcleo supraquiasmático) quanto perifericamente no organismo. Dessa maneira, a melatonina pode regular e sincronizar, circadiana e sazonalmente, processos fisiológicos vitais como atividade e repouso, sono e vigília, processos reprodutivos, secreções hormonais e todos os processos fisiológicos e comportamentais envolvidos com a regulação do metabolismo energético: a aquisição, o armazenamento e o consumo de energia.

A integridade do sistema circadiano é, portanto, fundamental para manutenção da saúde e sua ruptura, necessariamente, leva a doenças, inclusive aquelas ligadas à fisiopatologia do metabolismo e balanço energéticos. Assim, além do que é fartamente conhecido sobre os distúrbios metabólicos associados ao trabalho em turnos ou em turno noturno, experimentalmente se demonstra que alterações gênicas dos chamados genes-relógio (*clock* genes, genes responsáveis pela ritmicidade circadiana de todo o metabolismo celular) levam a supressão das variações diárias na glicose e triglicerídios plasmáticos (gene *Bmal1*), obesidade, hiperleptinemia, hiperlipemias e resistência insulínica (gene *Clock*), assim como, ao contrário, doenças metabólicas, como o diabetes tipo 1 experimental e obesidade são capazes de provocar alterações da ritmicidade diária dos genes-relógio.

A melatonina parece regular a expressão rítmica circadiana dos genes-relógio dos tecidos metabolicamente importantes (muscular, adiposo e hepático) em animais de experimentação. A ausência da melatonina elimina ou altera a ritmicidade diária dos genes *Clock*, *Bmal1*, *Per* (1 e 2) e *Cry* (1 e 2). A reposição diária de melatonina corrige essas alterações. Mais interessante é a demonstração do papel sincronizador da melatonina, *in vitro*, sobre a expressão de genes-relógio e função de adipócitos brancos viscerais isolados. Nesse tipo de cultura de adipócitos isolados provenientes de roedores noturnos, a incubação intermitente com melatonina (12 h com e 12 h sem, por vários ciclos) foi capaz não só de sincronizar os genes-relógio desse tecido, mas também de sincronizar as funções básicas de lipólise e lipogênese, de maneira que a lipólise estivesse associada ao “dia induzido” (ausência de melatonina no meio de cultura) e a lipogênese estivesse associada à “noite induzida” (presença de melatonina no meio de cultura).

Dessa maneira, pode-se supor, portanto, que a regulação exercida pela melatonina sobre o metabolismo dos tecidos periféricos seria mediada pela regulação que ela exerce sobre a expressão dos genes de temporização circadiana reenfatizando, portanto, seu papel de verdadeiro sincronizador endógeno ou agente cronobiótico, em especial das funções ligadas ao metabolismo energético.

Vários parâmetros metabólicos apresentam um ritmo diário, entre os quais a glicemia e a insulinemia. Apesar da esperada flutuação da glicemia dependente da alimentação, demonstra-se sua flutuação rítmica diária em animais em jejum. Da mesma

maneira, Bellinger *et al.* e Bizot-Espiard *et al.* demonstraram, em animais em jejum, um ritmo diário de insulinemia. Além disso, sabe-se que em pacientes humanos ocorre flutuação diária no teste de tolerância à glicose, tanto oral quanto intravenoso, assim como na sensibilidade periférica à insulina. A tolerância à glicose e a sensibilidade insulínica são maiores no início do período diário de atividade (neste caso, dia) e menores precedendo o período de repouso (neste caso, fim da tarde e noite).

Demonstra-se que animais pinealectomizados (na ausência de melatonina, portanto) não apresentam a esperada variação diária no GTT (teste de tolerância à glicose) e no ITT (teste de tolerância à insulina), assim como apresentam alteração da secreção diária de insulina que está dessincronizada do período de maior atividade e surto alimentar. Constatase, ainda, que a pinealectomia provoca alteração dos parâmetros rítmicos metabólicos diários dos adipócitos (lipólise e lipogênese) e da resistência hepática à insulina e, consequentemente, da neoglicogênese.

Esse conjunto de dados demonstra que a ausência de melatonina ou sua redução parece impedir as preparações metabólicas rítmicas circadianas típicas do período de atividade (adaptação à atividade física e à aquisição energética pela alimentação) ou de repouso (adaptação ao jejum). Esse desajuste rítmico ou dessincronização metabólica interna (cronorruptura), que leva a distúrbios metabólicos e obesidade, desaparece se os animais forem tratados diariamente com melatonina.

Melatonina e a regulação do balanço energético

A sobrevida depende de um adequado equilíbrio entre a ingesta energética, seu armazenamento, mobilização dos estoques e gasto energético. O resultado desse equilíbrio energético é o último determinante do peso corpóreo.

A melatonina age em cada um dos passos do equilíbrio energético (ingestão alimentar, fluxo para e dos estoques e dispêndio) de modo a regulá-lo, tendo, portanto, ao final, uma ação antiobesogênica.

Sabe-se que, em ratos, a ausência da produção de melatonina provoca obesidade e que o tratamento substitutivo ou suplementar leva à regularização do peso corpóreo. Demonstra-se que, mesmo em animais que apresentam produção normal de melatonina, a sua suplementação leva a uma redução a longo prazo do peso corpóreo e da adiposidade visceral. Esse efeito antiobesogênico e redutor do peso corpóreo pode ser

claramente observado no animal idoso quando suplementado com melatonina. Quando animais de meia-idade, já obesos, com resistência insulínica e intolerância à glicose, são tratados com melatonina, apresentam redução considerável do peso corpóreo e da adiposidade visceral que desaparece se o tratamento for suspenso. Há redução da ingestão alimentar, que é discreta, e aumento da atividade e do dispêndio energético durante o período circadiano de vigília. Esse aumento do dispêndio energético provocado pela melatonina depende de aumento da massa e da atividade do tecido adiposo marrom, além de aumento do escurecimento do tecido adiposo branco visceral. A intolerância à glicose e a resistência insulínica (central e periférica) desaparecem, precedendo a redução do peso corpóreo. É importante observar que não há alteração dos níveis de T3, T4, testosterona e dos glicocorticoides. Deve-se assinalar, como dito anteriormente, que a suplementação com melatonina no animal idoso melhora consideravelmente os efeitos metabólicos e de redução de peso corpóreo induzidos pelo treinamento físico.

Considerações gerais

A melatonina parece ter um papel importante na regulação do peso corpóreo. Ela regula e potencializa a ação da insulina, e é responsável pela sincronização circadiana dos fenômenos metabólicos às fases diárias de atividade/reposo e ingesta alimentar/jejum. Além disso, ela age em todos os pontos do ciclo de energia no organismo, regulando a ingesta alimentar, o fluxo de nutrientes para e dos estoques e, principalmente, regula o dispêndio energético.

Dessa maneira, passa a ser essencial para a homeostasia metabólica do organismo a manutenção de produção adequada diária de melatonina, mantendo seu perfil plasmático e sua ritmicidade circadiana, respeitando seu horário de início e a quantidade produzida. Para isso, é absolutamente necessário manter a ritmicidade circadiana o mais intacta possível, livre das interferências muito comuns na sociedade contemporânea como horários exdrúxulos de trabalho (em turnos e noturno), iluminação noturna intensa, uso noturno de equipamentos eletrônicos e o chamado *jet lag* social em que se estimula o lazer em períodos noturnos tardios, aumentando a exposição noturna à luz e aumentando a privação de sono.

Consequentemente sugere-se que a reposição terapêutica de melatonina seja

considerada no arsenal clínico, tomando-se o cuidado de repô-la, diariamente à noite, em uma formulação e dose que reproduzam as características típicas do seu perfil plasmático circadiano. Deve-se considerar, também, o uso dos seus análogos, substâncias desenvolvidas como agonistas de algum de seus receptores de membrana. Neste caso, é importante observar aqueles desenvolvidos mais especificamente para a regulação metabólica.

Bibliografia recomendada

- Alonso-Vale MIC, Andreotti S, Borges-Silva *et al.* Intermittent and rhythmic exposure to melatonin in primary cultures adipocytes enhances the insulin and dexamethasone effects on leptin expression. *Journal of Pineal Research*. 2006; 41:28-34.
- Alonso-Vale MIC, Andreotti *et al.* Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *Journal of Pineal Research*. 2008; 45:422-9.
- Amaral FG, Turati *et al.* Melatonin synthesis impairment as a new deleterious outcome of diabetes-derived hyperglycemia. *J Pineal Research*. 2014; 57:67-79.
- Anhe GF, Caperuto LC, Pereira-da-Silva *et al.* *In vivo* activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. *Journal of Neurochemistry*. 2004; 90(3):559-66.
- Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*. 2005; 9:25-39.
- Bellinger LL, Mendel VE, Moberg GP. Circadian insulin, GH, prolactin, corticosteron and glucose rhythm in fed and fasted rats. *Horm Metab Res*. 1975; 7:132-5.
- Ben-Dyke R. Diurnal variation of oral glucose tolerance in volunteers and laboratory animals. *Diabetologia*. 1971; 7:156-9.
- Bizot-Espiard JG, Doublé A, Guardiola-Lemaitre *et al.* Diurnal rhythms in plasma glucose, insulin, growth hormone and melatonin levels in fasted and hyperglycaemic rats. *Diabetes Metab*. 1998; 24:235-401.
- Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proença *Cet al.* A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat Genet*. 2009; 41:89-94.
- Cipolla-Neto J, Amaral F, Afeche G, et al. Melatonin, energy metabolism and obesity: a review. *J Pineal Research*. 2014; 56:371-81.
- Dawson D, Armstrong SM. Chronobiotics—drugs that shift rhythms. *Pharmacol Ther* 1996; 69:15-36.
- Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res*. 2009; 46:245-7.

- Ferreira DS, Amaral FG, Mesquita CC et al. Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism in adult offspring. *Plos One*. 2012; 7:e38795.
- Gibson T, Jarrett RJ. Diurnal variation in insulin sensitivity. *Lancet*. 1972; 2:947-48.
- Gibson T, Stimmmer L, Jarrett R *et al*. Diurnal variation in the effects of insulin on blood glucose, plasma non-esterified fatty acids and growth hormone. *Diabetologia*. 1975; 11:83-8.
- Jarrett RJ, Baker IA, Keen H *et al*. Diurnal variation in oral glucose tolerance: blood sugar and plasma insulin levels morning, afternoon, and evening. *Br Med J*. 1972; 1:199-201.
- Jarrett RJ, Keen H, Baker IA. Diurnal variation in oral glucose tolerance. *Clin Sc* 1971; 40:28.
- Lima FB, Matsushita DH, Hell NS *et al*. The regulation of insulin action in isolated adipocytes. role of periodicity of food intake, time of the day and melatonin. *Braz J Med Biol Res*. 1994; 27:995-1000.
- Lima FB, Machado UF, Bartol I *et al*. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *American J Physiology (Endocrinology and Metabolism)*. 1998; 275:934-41.
- Mendes C, Lopes AMS, Amaral F *Get al*. Adaptations of the aging animal to exercise: role of daily supplementation with melatonin. *Journal of Pineal Research*. 2013; 55:229-39.
- Pauly JE. Chronobiology: anatomy in time. *Am J Anat*. 1983; 168:365-88.
- Pauly JE, Scheving LE. Circadian rhythms in blood glucose and the effect of different lighting schedules, hypophysectomy, adrenal medullectomy and starvation. *Am J Anat*. 1967; 120:627-36.
- Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC *et al*. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet*. 2009; 41:77-81.
- Rudic, RD, McNamara, P, Curtis, AM *et al*. Bmal1 and clock, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *Plos Biol*. 2004; 2:e377.
- Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L *et al*. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. *Obes Rev*. 2011; 12:167-88.
- Turek FW, Joshu C, Kohsaka A *et al*. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*. 2005; 308:1043-45.
- Young ME, Wilson CR, Razeghi P *et al*. Alterations of the circadian clock in the heart by streptozotocin-induced diabetes. *J Mol Cell Cardiol*. 2004; 34:223-31.
- Whichelow MJ, Sturge RA, Keen H *et al*. Diurnal variation in response to intravenous glucose. *Br Med J*. 1974; 1:488-91.

Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCant S R *et al.* Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intra-abdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology*. 2000; 141:487-97.

Zanuto R, Siqueira-filho MA, Caperuto LC *et al.* Melatonin improves insulin sensitivity independently 1 of weight loss 2 in old obese rats. *Journal of Pineal Research*. 2013; 55:156-65.

Aspectos Jurídicos da Obesidade

Francisco Manoel Gomes Curi e Ana Laura Bilia Pasquarelli

Introdução

O direito à saúde foi reconhecido internacionalmente em 1948, quando da aprovação da Declaração Universal dos Direitos Humanos pela Assembleia Geral das Nações Unidas em Paris, momento em que destacou-se a internacionalização dos direitos humanos, fixando-se em um contexto internacional os direitos fundamentais ali reconhecidos e declarados.

No ordenamento jurídico brasileiro, o direito à saúde não tem, *ipsis literis*, “status” de direito fundamental, o que, no entanto, não implica dizer que não exista base constitucional para sua proteção. Muito pelo contrário. Ele é correlato ao direito à vida, que tem natureza fundamental e está previsto no art. 5º da Constituição Federal.

Nas últimas décadas, consagrou-se o entendimento lógico de que sem o exercício pleno do direito à saúde e garantia de sua efetividade, o próprio direito à vida estaria prejudicado. Nos estritos termos da norma contida no artigo 196 da Constituição, a saúde é “*direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doenças e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação*”.

Como consequência do reconhecimento deste direito como garantia do direito à vida, é certo que o direito à saúde é matéria que vem sendo cada vez mais suscitada no âmbito judicial, com inúmeras ações pleiteando, por exemplo, a liberação e concessão de medicamentos, obrigações de prestação assistencial médica pelos entes públicos,

tutela jurídica para realização de cirurgias emergenciais, que vem, em ordem significativa, direcionando os estudos dos julgadores e profissionais do direito.

E a obesidade, reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como questão de saúde pública que afeta crianças, adolescentes e adultos do mundo todo, passou a ser, também, alvo da prestação jurisdicional do Estado.

O Ministério da Saúde aponta que atualmente mais de 50% dos brasileiros estão acima do peso, merecendo, cada vez mais, atenção das autoridades governamentais. Ações judiciais que versam sobre o direito à realização de cirurgias bariátricas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) ou planos de saúde negligentes, ou ainda pedidos de indenização pelos danos decorrentes da segregação e estigmatização ao obeso, que alcançam desde a área cível até a Justiça do Trabalho, são o expoente do crescimento desenfreado dessa doença.

Por se tratar de uma doença que até pouco tempo era tida como opção do indivíduo, e não como uma doença crônica muitas vezes genética e com possibilidade de tratamentos reduzidos, a obesidade somente vem ganhando contornos de um problema social nos últimos vinte anos, mudanças que foram acompanhadas, como tratado ao longo deste texto, pela legislação e jurisprudência brasileiras.

No entanto, a proteção legal ao preconceito e discriminação do obeso como questão social é pouco tratada. Se de um lado há previsão de assentos especiais, atendimento prioritário e tutela para tratamentos emergenciais, de outro a esfera psicológica do paciente obeso permanece fragilizada e distante do amparo jurídico, seja pela ausência de implantação efetiva das políticas públicas de acessibilidade e igualdade, seja pela ausência de previsão legal específica contra a discriminação.

Um estudo da Universidade de Michigan, nos EUA, coordenado pelo professor de administração Mark Roehling, concluiu que a probabilidade de uma pessoa ser preterida na hora da contratação por estar muito acima do peso considerado ideal pela medicina pode ser maior que a de um negro e até de um ex-presidiário, dois segmentos historicamente colocados à margem da sociedade.

No Brasil já existem casos em que a discriminação é contestada, nem sempre acolhidos sob a égide de outras alegações, pois em determinadas circunstâncias o preconceito pode ser justificado por questões médicas como maior propensão a doenças, aumentos nos períodos de licença, índice de faltas ao trabalho e despesas com

tratamentos médicos.

No âmbito dos serviços públicos, não são poucos os casos de pessoas obesas que, mesmo ante a aprovação em concurso, foram impedidas de assumir o cargo após realizada a perícia e comprovada a obesidade. A justificativa dada é que a obesidade pode barrar a contratação de servidores devido a critérios técnicos estabelecidos pelo estatuto do funcionário público, mesmo que o critério de índice de massa corporal (IMC) não esteja previsto no edital do concurso. A propósito, vale trazer alguns julgados, em que, felizmente, a abusividade da administração pública foi coibida:

“Servidor público. Exame admissional. Diagnóstico de obesidade mórbida nos termos do CID-10. Inexistência de prova de incapacitação sob o prisma funcional nos termos do CIF. Autora que exerce outro cargo público sem registro de afastamentos por motivo de saúde. Insubsistência do laudo médico. Autora ora declarada apta ao exercício do cargo de professor. Recurso provido” (Apelação nº 0518611-95.2010.8.26.0000 – Relator: Luis Fernando Camargo de Barros Vidal – São Paulo – Órgão julgador: 4ª Câmara de Direito Público Data do julgamento: 30/6/2014 – Data de registro: 1º/7/2014)

“RECURSO DE APELAÇÃO – DIREITO ADMINISTRATIVO AÇÃO DE FÓRUM ORDINÁRIO – CONCURSO PÚBLICO CANDIDATA APROVADA DECLARAÇÃO DE INAPTIDÃO POR PARTE DA ADMINISTRAÇÃO PAF DESEMPENHO DA FUNÇÃO DE SECRETÁRIA DE ESCOLA – OBESID MÓRBIDA – VEDAÇÃO À POSSE – IMPOSSIBILIDADE. 1. Candidata portadora de obesidade mórbida, mas aprovada no exame cardiológico, que atestou boa saúde. 2. Perícia médica realizada por médico endocrinologista, que diagnosticou a obesidade e afirmou a inaptidão imotivadamente. 3. Ausência de qualquer indicação no edital do certame sobre o índice de massa corpórea. Ilegalidade do ato administrativo reconhecida. 4. Condução ao cargo determinada por meio de posse, uma vez que não se identifica, nos termos das atribuições descritas no edital, efetiva impossibilidade para o exercício da função. 5. Retroação de pagamento dos vencimentos desde quando publicada, no Diário Oficial, a decisão da inaptidão da candidata, acrescido de juros de mora e correção monetária. 6. Situação descrita nos autos que não pode ser elevada à categoria de abalo moral indenizável. 7. Pretensão afastada. 8. Ação julgada improcedente em primeiro grau. 9. Sentença

parcialmente reformada para julgar a ação procedente em parte. 10. Recurso de apelação provido em parte.” – (Apelação nº 0047184-75.2009.8.26.0053 – Relator Francisco Bianco – São Paulo – Órgão julgador: 3ª Câmara de Direito Público – Data do julgamento: 3/12/2012 – Data de registro: 21/2/2013.

O que se verifica, afinal, é que o princípio da dignidade da pessoa humana, pilar de toda e qualquer garantia infra e constitucional, ganha desdobramentos inóspitos quando se trata de obesidade, principalmente com relação ao descaso dos órgãos governamentais quanto à prevenção, ao tratamento e às garantias de igualdade, bem como frente ao preconceito e à discriminação que pessoas com obesidade sofrem diariamente em hospitais, consultórios médicos, escolas e universidades, meios de transportes, ambientes profissionais e até mesmo nas atividades da administração pública.

Princípio da dignidade da pessoa humana e obesidade

A dignidade é qualidade e atributo inerente a todos os homens, decorrente da própria condição humana, que os torna credores de igual consideração e respeito por parte de seus semelhantes. Immanuel Kant, na *Fundamentação da Metafísica dos Costumes* (título original em alemão: *Grundlegung zur Metaphysik der Sitten*, de 1785), já defendia que “*No reino dos fins, tudo tem ou um preço ou uma dignidade. Quando uma coisa tem preço, pode ser substituída por algo equivalente; por outro lado, a coisa que se acha acima de todo preço, e por isso não admite qualquer equivalência, comprehende uma dignidade.*”

A dignidade da pessoa humana é “*a qualidade intrínseca e distintiva de cada ser humano que o faz merecedor do mesmo respeito e consideração por parte do Estado e da comunidade, implicando, neste sentido, um complexo de direitos e deveres fundamentais que assegurem a pessoa tanto contra todo e qualquer ato de cunho degradante e desumano, como venham a lhe garantir as condições existenciais mínimas para uma vida saudável, além de propiciar e promover sua participação ativa e corresponsável nos destinos da própria existência e da vida em comunhão com os demais seres humanos.*”

Este princípio somente se completa no Estado Democrático de Direito, na medida

em que este, pela sua natureza social, busca assegurar o bem-estar dos cidadãos, garantindo e atribuindo-lhes os direitos à vida digna. A dignidade é fundamental, não apenas por ser princípio constitucional, mas por representar paradigma ético.

A Constituição Brasileira incorporou o princípio da dignidade humana em seu núcleo, conferindo-lhe *status* multifuncional. Assegurou-lhe abrangência a toda a ordem jurídica e a todas as relações sociais e, em termos conceituais, garantiu a mudança de uma visão outrora individualista em favor de uma dimensão social e comunitária de afirmação da dignidade humana.

Como direito fundamental, a saúde vem sendo assegurada de maneira preventiva e assistencial, amparada nos princípios da igualdade e da dignidade da pessoa humana, que lastreiam a busca por tratamento e amparo junto ao Poder Judiciário com relação às questões que versam, além de muitos outros temas relacionados com esta área, sobre a obesidade.

Atualmente a obesidade é vista como um problema grave de saúde, que acomete milhões de pessoas no Brasil e no mundo, causando grande limitação para o exercício das atividades laborais, sofrimento físico e espiritual e diversas comorbidades associadas, reduzindo a expectativa e qualidade de vida, além de prejudicar, quando não privar, o obeso de relacionamento afetivo e interpessoal.

Hodiernamente são inúmeros os precedentes da jurisprudência que citam o princípio da dignidade humana como norteador da relação jurídica entre o portador de obesidade mórbida e o plano de saúde, na medida em que a vida é o bem maior protegido:

Ementa: AGRAVO DE INSTRUMENTO. SEGUROS. PLANO DE SAÚDE. PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE CIRURGIA BARIÁTRICA. ANTECIPAÇÃO DE TUTELA. DEFERIMENTO. PRESENÇA VEROSSIMILHANÇA DAS ALEGAÇÕES E NECESSIDADE DE URGÊNCIA NA CONCESSÃO DO PROVIMENTO. ART. 273 DO CPC. 1. Os planos seguros de saúde estão submetidos às disposições do Código de Defesa do Consumidor, enquanto relação de consumo atinente ao mercado de prestação de serviços médicos. Isto é o que se extrai da interpretação literal do art. 35 da Lei 9.656/98. Súmula nº 469 do STJ. 2. O objeto do litígio é o reconhecimento da cobertura pretendida, a fim de que a parte postulante possa efetuar o tratamento

cirúrgico (cirurgia bariátrica), sendo que a necessidade daquela decorreu de indicação médica, diante das condições físicas da agravante. 3. Procedimento médico-cirúrgico necessário para que a recorrente tenha qualidade de vida e retome a sua jornada normal, considerando que a doença crônica que a acomete (obesidade mórbida), além de ocasionar complicações graves de saúde, que podem levar à morte e, igualmente, afetar a autoestima daquela, com repercussão psicológica negativa, fatos estes notórios, o que demonstra a possibilidade de ocorrer lesão de natureza grave. 4. No caso em exame estão presentes os requisitos autorizadores da tutela antecipada postulada, consubstanciado no risco de lesão grave e verossimilhança do direito alegado, não se podendo afastar o direito da parte agravante de discutir acerca da abrangência do seguro contratado, o que atenta ao princípio da função social do contrato. 5. Tutela que visa à proteção da vida, bem jurídico maior a ser garantido, atendimento ao princípio da dignidade humana. 6. É de ser fixada a multa diária no caso em tela, na medida em que a referida penalidade é estipulada com o intuito de instar a parte demandada a cumprir provimento judicial, a fim de coibir o retardo injustificado no atendimento da tutela concedida. 7. Multa cominatória estabelecida no valor de R\$ 1.000,00 (mil reais), cujos critérios para sua fixação levaram em consideração a natureza da ação e a possibilidade econômica da ré em arcar com aquela. Inteligência dos artigos 287 e 461, § 5º, ambos do CPC, combinados com o art. 84, § 4º, do CDC. Dado provimento, de plano, ao agravo de instrumento. (Agravo de Instrumento nº 70050138296, Quinta Câmara Cível, Tribunal de Justiça do RS, Relator: Jorge Lui Lopes do Canto, Julgado em 25/7/2012) – original sem grifos.

Da mesma maneira, a realização de procedimento médico cirúrgico necessário para que o obeso tenha qualidade de vida e retome a sua jornada normal foi considerada ao ensejo de julgamento de recurso no Tribunal de Justiça do Rio Grande do Sul:

Ementa: AGRAVO DE INSTRUMENTO. SEGUROS. PLANO DE SAÚDE. PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO PARA INTERNAÇÃO E REALIZAÇÃO CIRURGIA BARIÁTRICA. ANTECIPAÇÃO DE TUTELA. DEFERIMENTO. PRESENÇA DA VEROSSIMILHANÇA DAS ALEGAÇÕES E NECESSIDADE DE URGÊNCIA NA CONCESSÃO DO PROVIMENTO. ART. 273 DO CPC. 1 planos ou seguros de saúde estão submetidos às disposições do Código de Defesa

do Consumidor, enquanto relação de consumo atinente ao mercado de prestação de serviços médicos. Isto é o que se extrai da interpretação literal do art. 35 da Lei 9.656/98. Súmula nº 469 do STJ. 2. O objeto do litígio é o reconhecimento da cobertura pretendida, a fim de que a parte postulante possa efetuar o tratamento cirúrgico (cirurgia bariátrica), sendo que a necessidade daquela decorreu de indicação médica, diante das condições físicas da agravante. 3. Procedimento médico-cirúrgico necessário para que a recorrente tenha qualidade de vida e retome a sua jornada normal, considerando que a doença crônica que a acomete (obesidade mórbida), além de ocasionar complicações graves de saúde, que podem levar à morte, igualmente, afeta a autoestima daquela, com repercussão psicológica negativa, fatos estes notórios. 4. No caso em exame estão presentes os requisitos autorizadores da tutela antecipada postulada, consubstanciado no risco de lesão grave e verossimilhança do direito alegado, não se podendo afastar o direito da parte agravante de discutir acerca da abrangência do seguro contratado, o que atenta ao princípio da função social do contrato. 5. Tutela que visa à proteção da vida, bem jurídico maior a ser garantido, atendimento ao princípio da dignidade humana. Dado provimento ao agravo de instrumento. (Agravo de Instrumento nº 70045694247, Quinta Câmara Cível, Tribunal de Justiça do RS, Relator: Jorge Lui Lopes do Canto, Julgado em 19/10/2011).

O texto traduz um “novo” direcionamento do Judiciário brasileiro: a obesidade deixou de ser opção, como por tantos anos foi tratada, e finalmente é encarada como uma doença crônica, que além de ocasionar complicações graves de saúde (podendo, inclusive, levar à morte), igualmente afeta a autoestima, com repercussão psicológica negativa e que impossibilita, em muitos aspectos, a garantia da dignidade plena.

Verifica-se, nas duas situações expostas, que a justiça não cerrou os olhos ao fato de que, se dignidade humana relaciona-se com o mínimo existencial, isso não significa apenas a garantia de sobrevivência do indivíduo, mas contém os direitos socioculturais, nestes, notadamente, o direito à vida social. O conteúdo da dignidade não abriga somente o direito à vida, à liberdade, à propriedade, mas também assegura a essência psicológica do homem, em sua integralidade.

Ainda que a promoção à saúde, no plano constitucional, ande de mãos dadas com o direito à vida, a verdade é que se constata que a falta de legislação específica dificulta

a aplicação da Justiça, impondo aos Tribunais exercícios dialéticos e hermenêuticos que seriam dispensáveis se o legislador ordinário, na esfera federal e de maneira uniforme e coesa, se preocupasse em garantir ao obeso, por lei, garantias tangíveis e objetivas, que atuassem, de um lado, na prevenção e combate da obesidade e, de outro, desestimulassem a segregação e estigmatização do obeso.

Legislação brasileira

É verdade que se têm verificado alguns avanços no campo legislativo infraconstitucional. Como exemplos, apanhados aqui de maneira abrangente e com base em cidades que têm legislação já implantada, temos a Política de Combate à Obesidade e ao Sobrepeso no Estado de São Paulo, denominada “São Paulo Mais Leve”, instituída pela Lei nº 12.283, de 22 de fevereiro de 2006, que tem como finalidade implementar ações eficazes para a redução de peso, o combate à obesidade, adulta e infantil, e à obesidade mórbida da população.

No Estado do Rio de Janeiro, a Lei nº 5.038, aprovada no dia 6 de junho de 2007, obriga que hospitais, unidades médicas de atendimento emergencial e laboratórios privados disponibilizem equipamentos adaptados ao atendimento de obesos mórbidos e graves, sem colocá-los em situação constrangedora e desconfortável. Recentemente, sobreveio a Lei nº 5.766, de 30 de junho de 2014, que aprovou o Estatuto do Obeso, destinado a *“regular os direitos assegurados às pessoas vitimadas pelo acúmulo excessivo de gordura corporal e ganho de peso, associado a problemas de saúde”*.

Segundo o texto de referida legislação, a bem dizer um dos primeiros do gênero em sua amplitude, *“é obrigação da família, da comunidade, da sociedade e do Poder Público assegurar ao obeso, no contexto de suas prioridades, a efetivação do direito à vida, à saúde, à alimentação adequada, à educação, à cultura, ao esporte, ao lazer, ao trabalho, à cidadania, à liberdade, à dignidade, ao respeito e à convivência familiar e comunitária”*.

A intenção do legislador é criar, fora do contexto virtual dos direitos sociais e com base na atual conjectura da sociedade, medidas efetivas para a normatização e sanção aos obesos em um contexto geral, valendo ressaltar o disposto no art. 4º da Lei: *“Nenhum obeso será objeto de qualquer tipo de negligência, discriminação, violência, crueldade ou opressão, e todo atentado aos seus direitos, por ação ou*

omissão, será punido na forma da lei”.

No entanto, é discutível a aplicabilidade da legislação, que vem, como muitas outras, assídua em lacunas e previsibilidade restrita. Como tudo, é o começo.

No Estado do Paraná, temos a Lei nº 11.299, de 16 de dezembro de 2004, da Capital, instituindo o “Programa Municipal de Prevenção e Controle da Obesidade en Crianças e Adolescentes”, com o escopo de promover “*ações e serviços destinados a prevenir e controlar a ocorrência de sobrecarga ponderal em crianças e adolescentes e a conscientizar a população sobre as causas da obesidade e suas consequências para a saúde em geral*”.

Na cidade de Londrina existe a Lei nº 9.463, de 26 de abril de 2004, que viabiliza ao paciente obeso mórbido o atendimento na rede especializada, com direito a diagnóstico e avaliação clínica, assim como atendimento médico especializado, acesso à cirurgia bariátrica, fila única gerenciada pelo gestor municipal para a realização do procedimento cirúrgico, acompanhamento pós-operatório no serviço credenciado e cirurgia plástica reparadora no serviço credenciado, decorridos dezoito meses da realização da cirurgia bariátrica, conforme critério da Portaria GM/545, de 18 de março de 2002.

Consoante se verifica, diversos municípios tratam de questões relativas à obesidade, sem, contudo, uma hegemonia que possibilitaria a coerência dos programas de prevenção e acessibilidade e uma efetiva aplicação além da delimitação de seus territórios.

No âmbito nacional, o Ministério da Saúde aprovou a Portaria GM/MS nº 628, de 26 de abril de 2001, que libera o “Protocolo de Indicação de Tratamento Cirúrgico da Obesidade Mórbida – Gastroplastia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)”.

Como justificativa para a aprovação dessa lei, o Ministério da Saúde aponta as transformações nos padrões nutricionais da população brasileira, considerando que a obesidade é uma preocupação relevante para a saúde pública, uma vez que impõe ao paciente alto fator de risco não só à saúde, como também, limitações da qualidade de vida e desdobramentos em toda a esfera social do indivíduo.

Esses exemplos legislativos confirmam a necessidade de legislação federal específica, que estabeleça a natureza da obesidade, sob o ponto de vista médico-legal, informando os critérios para sua prevenção e tratamento, garantindo, de maneira clara e

objetiva, direitos e prerrogativas que possibilitem a efetiva integração social do obeso.

Acessibilidade

A legislação norteadora da questão desta acessibilidade no Brasil chegou, a passos lentos, mais de cinquenta anos depois que em países da Europa e América do Norte já existiam leis e decretos com diretrizes de acessibilidade não só para portadores de deficiência, como também para pessoas com mobilidade reduzida por outros motivos: pessoas idosas, de baixa estatura, obesas e gestantes ou com filhos de colo.

Ainda assim, como explicitado anteriormente, a obesidade tem tratamento superficial nas legislações e muitas vezes de maneira equivocada, com abrangência restrita e passível de originar mais discriminação.

A Lei nº 10.048, de 8 de novembro de 2000 dispõe, em seu art. 3º, que “*as empresas públicas de transporte e as concessionárias de transporte coletivo reservarão assentos, devidamente identificados, aos idosos, gestantes, lactantes, pessoas portadoras de deficiência e pessoas acompanhadas por crianças de colo*”.

No mesmo compasso, a Lei nº 10.098, de 19 de dezembro de 2003, estabelece normas gerais e critérios básicos para a promoção da acessibilidade por pessoas portadoras de deficiência ou com mobilidade reduzida mediante a supressão de barreiras e de obstáculos nas vias e espaços públicos, no mobiliário urbano, na construção e reforma de edifícios e nos meios de transporte e de comunicação. Como se verifica, é uma lei muito mais abrangente, embora ainda não implantada de maneira significativa, sendo certo que apenas 4 anos depois foi promulgado o Decreto nº 5.296 de 2004, mais conhecido como a “Lei de Acessibilidade”, que regulamenta as leis supracitadas. Ou seja: a lei, sem regulamentação específica, é letra morta, e acabou por ser inutilizada por 4 anos.

O decreto, além de cuidar da questão da acessibilidade nos transportes coletivos, prevê, em seu art. 23, parágrafo terceiro, a destinação de 2% (dois por cento) dos assentos para acomodação de pessoas obesas em teatros, cinemas, auditórios, estádios, ginásios de esporte, casas de espetáculos, salas de conferências e similares em locais de boa recepção de mensagens sonoras, devendo todos ser devidamente sinalizados e estar de acordo com os padrões das normas técnicas de acessibilidade da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

Em 19 de março de 2013, o Projeto de Lei nº 132/2011, de autoria do Deputado Federal Manoel Junior (PSB/PB), foi aprovado pela Comissão de Educação, Cultura Esporte, a fim de alterar a Lei nº 10.098/2000 com relação à instalação de assentos especiais para pessoas obesas nos locais que menciona – casas de espetáculos, entretenimento, esportes, conferências, aulas e outros de natureza similar e nos veículos de transporte público coletivo em geral – para garantir o mínimo de 5% (cinco por cento) do total dos assentos disponíveis em assentos especiais para pessoas obesas.

O Projeto está sob análise da Comissão de Assuntos Econômicos desde 12/8/2014 e previa, originalmente, um mínimo de 10% de reserva de assentos especiais, reduzidos à metade ao longo das sessões da Câmara. Se aprovada (e ao que tudo indica, será), a nova lei trará mudanças significativas à qualidade de vida de pessoas obesas que têm as opções de lazer e locomoção reduzidas em razão de sua condição física.

A importância do projeto para aqueles que utilizam, ainda que não diariamente, os transportes coletivos terrestres, públicos ou não, é mais do que significativa. Atualmente, é uma “opção” o obeso adquirir duas passagens para ocupar um espaço de maneira digna, em virtude da ausência de uma legislação que determine a existência de assentos especiais e exclusivos para obesos.

A iniciativa, felizmente, já tem aplicação específica na cidade do Rio de Janeiro, pelo menos com relação às casas de espetáculos, em razão da promulgação da Lei nº 5.288 em 10 de julho de 2008, determinando que os estabelecimentos voltados para o entretenimento disponibilizem assentos especiais e exclusivos para pessoas obesas.

Vale lembrar que, na mesma toada da reserva de assentos a pessoas idosas e gestantes, o projeto não é inovador no quesito fiscalização e implementação, que ficarão ao encargo da administração pública e meios recorrentes de coerção.

Com relação aos transportes aéreos, também em vista de ausência de previsão legal, verifica-se, muitas vezes, uma política agressiva das companhias de viagem, que cientes do exílio espaço dos assentos das classes econômicas, disponibilizam “assentos especiais” aos passageiros predispostos a desembolsar valores que variam de R\$35,00 a R\$120,00. Estes assentos não são prioritários, e ainda pior, tampouco exclusivos, para nenhuma das classes previstas na “Lei de Acessibilidade”, não restando alternativa senão a aquisição de dois bilhetes de passagem, o que já foi motivo de discussão mundo afora, provocando, inclusive, uma avalanche de pedidos de

indenização em face de companhias aéreas nos EUA, Alemanha, Inglaterra e França.

Recentemente, ao promover a Copa do Mundo 2014 no Brasil, a Federação Internacional de Futebol (FIFA) disponibilizou assentos especiais para pessoas obesas cuja solicitação deveria ser realizada no ato da compra, com apresentação de um atestado assinado por um médico, demonstrando que o seu IMC é maior do que 30 kg/m². Os ingressos, reservados e sem custos adicionais, tiveram baixo índice de procura ante a ausência de políticas semelhantes no país, e na prática, em muitos dos estádios não havia identificação dos assentos, o que dificultou a fiscalização.

Note-se que, se amplamente divulgada, a iniciativa da FIFA, outrora aplicada em países da Europa, serviria de exemplo para a implantação de outras garantias específicas, como os assentos especiais das companhias áreas e outros tipos de eventos sociais.

Uma abordagem ainda mais significativa que delineia a questão da acessibilidade a pessoas portadoras da obesidade é o cuidado dispensado às políticas públicas com a estigmatização de obesos como pessoas incapazes por vontade própria. A conscientização da população como medida precípua à aplicação de medidas socioeducativas é primordial para o efetivo entendimento do que é e como pode ser tratado o problema da obesidade, o que não pode e nem deve impedir adoção de procedimentos capazes de amenizar os problemas constantemente sofridos por esta população, cada dia mais crescente.

Direito ao tratamento da obesidade mórbida

Além das políticas públicas que asseguram e tentam garantir a convivência do obeso em sociedade, é importante ressaltar a relação entre as pessoas portadoras de obesidade e os planos de saúde no plano infraconstitucional, bem como de seu direito legal à realização das cirurgias bariátricas.

A obrigação das seguradoras em incluir procedimentos mínimos em cada plano oferecido é explícita na legislação, e tem como principal objetivo garantir que o consumidor não seja surpreendido quando precisar de um tratamento de urgência, por ausência de previsão no contrato de adesão firmado. Algumas cláusulas, mesmo que expressamente previstas, são consideradas inexistentes exatamente por excluir direitos irrenunciáveis do consumidor – as chamadas cláusulas abusivas.

O Código de Defesa do Consumidor dispõe que, nos contratos de adesão, dá-se interpretação favorável ao consumidor quanto a quaisquer cláusulas ambíguas existentes, e a renúncia de certos direitos é resguardada, ainda que esteja prevista em contrato. O art. 84, § 3º, deste Código, prevê a concessão via liminar do tratamento ou intervenção cirúrgica de urgência, disposição legal que vem sendo amplamente utilizada para a realização de cirurgias bariátricas, na medida em que a simples existência legal não tem coibido a abusividade na atuação das operadoras de planos de saúde.

O Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 1.075, além da Resolução nº 10, do Conselho de Saúde Suplementar (CONSU), que prevê, no seu art. 5º, parágrafo único, alínea “a”, a obrigatoriedade de cobertura para tratamento da obesidade mórbida pelos planos de saúde.

Nesse particular, é importante destacar o posicionamento adotado pelo Superior Tribunal de Justiça (STJ), em decisões que buscam garantir a proteção desta população em particular, em observância às implicações sociais que a epidemia da obesidade pode vir a causar e que engodam a causa de médicos e direcionam as políticas públicas de saúde. Vale ressaltar que a obesidade mórbida, como extremo dessa doença, ganha ainda mais ênfase nas decisões judiciais.

A Lei nº 9.656/1998, que dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde (Lei de Planos de Saúde), compreende a cobertura assistencial médico-ambulatorial e hospitalar para o tratamento da obesidade mórbida, doença listada e classificada pela OMS. Entretanto, como se sabe, nem sempre as seguradoras cobrem o procedimento, alegando ser cirurgia estética e questionando a carência do plano e a preexistência da doença. Com efeito, por muito tempo a obesidade foi tomada como um problema estético, a ser tratado a expensas do paciente, inclusive pelo Estado. No entanto, como já realçado, desde meados dos anos 1980, com o reconhecimento oficial da obesidade como uma doença pela OMS, as decisões judiciais trilham pelo mesmo caminho.

Na Lei de Planos de Saúde, em seu art. 10º, há a previsão de cobertura total às doenças listadas na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, da OMS. A simples leitura deste dispositivo, associada à leitura da classificação referida (*CID-10 – em especial os itens E66.0 Obesidade*,

devida a excesso de calorias, E66.1 Obesidade induzida por drogas, E66.2 Obesidade extrema com hipoventilação alveolar, E66.8 Outra obesidade e E66.9 Obesidade não especificada), torna inequívoca a obrigação dos planos e seguros de saúde de autorizarem tratamento médico-hospitalar a seus beneficiários portadores de obesidade.

Em 19 de março de 2013, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 424, redefinindo as diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas, a serem implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.

A proteção normativa alberga, desta maneira, o SUS. Ocorre, porém, que na maioria parte das vezes a negativa para a realização do procedimento é justificada pela inexistência de vagas na unidade de tratamento intensivo (UTI), agravando o quadro de saúde do paciente, que já tem a qualidade de vida altamente prejudicada e sem condições de tratamentos alternativos.

Os casos reincidentes de negativas, seja do SUS ou dos planos de saúde, chegarão ao STJ, contribuindo negativamente para garantir o acesso à cirurgia bariátrica como único recurso para o tratamento da obesidade mórbida.

No julgamento do Recurso Especial (Resp) nº 1249701/SC, os ministros da Terceira Turma constituem a gastroplastia como cirurgia essencial à preservação da vida e da saúde de paciente segurado de plano de saúde:

RECURSO ESPECIAL. PLANOS DE SAÚDE. CIRURGIA BARIÁTRICA. TRATAMENTO DE OBESIDADE MÓRBIDA. FINALIDADE TERAPÉUTICA. NECESSIDADE PARA A PRESERVAÇÃO DA VIDA DA PACIENTE. ABUSIVIDADE DA NEGATIVA DA COBERTURA SECURITÁRIA. INTERPRETAÇÃO DOS CONTRATOS DE ADESÃO. 1. A gastroplastia indicada para o tratamento da obesidade mórbida, bem como de outras doenças dela derivadas, constitui cirurgia essencial à preservação da vida e da saúde do paciente segurado, não se confundindo com simples tratamento para emagrecimento. 2. Abusividade da negativa do plano de saúde em cobrir as despesas da intervenção cirúrgica necessária à garantia da própria sobrevivência do segurado. 3. Interpretação das cláusulas dos contratos de adesão da forma mais favorável ao

consumidor. 4. Inteligência do enunciado normativo do art. 47 do CDC. 5. Doutrina e jurisprudência do STJ acerca do tema. 6. RECURSO ESPECIAL PROVIDO.

Este julgamento, de relatoria do Ministro Paulo de Tarso Sanseverino, apresenta uma série de precedentes da mesma Corte, todos confirmando a flagrante abusividade na negativa de autorização para realização da cirurgia bariátrica para tratamento de obesidade mórbida por plano de saúde na hipótese em que haja, por um lado, cláusula contratual excludente de tratamento para emagrecimento ou ganho de peso e, por outro, cláusula de cobertura de procedimentos cirúrgicos de endocrinologia e gastroenterologia, tendo em vista que o conflito interpretativo deve ser solucionado em benefício do consumidor.

Por fim, verifica-se que o tratamento dispensado aos casos de obesidade, e em especial de obesidade mórbida, vem considerando não somente a doença em si, com todos os aspectos jurídicos que a delineiam, mas também o impacto social que a obesidade causa, sempre amparados, como já realçado em título anterior, pelo direito à saúde e princípio da dignidade humana.

Considerações finais

A necessidade de assegurar a integração social por meio do exercício dos direitos individuais e sociais, embasadas no respeito à dignidade e na justiça social, contempla basicamente todos os direitos sociais indispensáveis à inclusão social das pessoas com limitação, incluídos, em especial, os obesos.

A obesidade é uma doença multifacetada, cuja análise vai muito além da questão judicial. É preciso um amplo debate e uma associação fidedigna entre legislativo, executivo e judiciário para que políticas públicas e sociais sejam efetivamente implantadas como norteadoras da proteção de pessoas portadoras de obesidade, de maneira que, ao mesmo tempo em que haja a garantia à saúde e à dignidade destas, previna-se, imperativamente, seu crescimento desenfreado.

Bibliografia recomendada

Bandeira Mello CA. O conceito do princípio da igualdade. 2. Ed. São Paulo: Revist dos Tribunais, 1984, p. 53-54.

- Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, Senado, 1988
Disponível em: www.planalto.gov.br/legislacao. Acesso em 2/12/2014.
- Brasil. STF MED. Obesidade. Disponível no site: www.stf.jus.br. Acesso em: 2/12/2014.
- Brasil. STJ. Cirurgia bariátrica: uma conquista médica e judicial. Disponível em www.stf.jus.br. Acesso em: 2/12/2014.
- Dallari DA. Direitos humanos e cidadania. São Paulo: Moderna, 2009.
- ONU. Declaração dos Direitos das Pessoas com Deficiência. Disponível em www.nacoesunidas.org. Acesso em 2/12/2014.
- ONU. Declaração Universal dos Direitos Humanos. Disponível em www.nacoesunidas.org. Acesso em 2/12/2014.
- Roebling MV, Roebling PV, Odland M. Investigating the validity of stereotypes about overweight employees: The relationship between body weight and normal personality traits. Group and Organization Management. 2008; 33:392-424.
- Sarlet IW. A eficácia dos direitos fundamentais. 6. ed., Porto Alegre: Livraria do Advogado. 2005, p. 35-36.
- Tavares M, Ferro M. Análise da obra Fundamentação da metafísica dos costumes de Kant. 3. ed. Lisboa: Presença, 2000.