

HU Revista

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

ufjf



Obesidade:

DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO

Editorial**Obesidade: da fisiopatologia ao tratamento**

Danielle Guedes Ezequiel, Mônica Barros Costa, Helady Sanders Pinheiro 147

Artigos Originais**Avaliação do efeito da quercetina em ratos Wistar com Síndrome Metabólica**

Marcella Martins Terra, Hussien Machado, Hélydy Sanders Pinheiro, Martha de Oliveira Guerra, Vera Maria Peters 149-155

Determinação do estado nutricional: qual o valor de peso e altura autorreferidos?

Chislene Pereira Vanelli, Layla de Souza Pires Miranda, Fernando Antonio Basile Colugnati, Rogério Baumgratz de Paula, Mônica Barros Costa 157-163

Compulsão alimentar periódica: aspecto negligenciado na abordagem de pacientes com síndrome metabólica

Cláudia Rocha Franco, Mônica Barros Costa, Rogério Baumgratz de Paula, Alfredo Chaoubah, Fernando A. Basile Colugnati, Danielle Guedes Andrade Ezequiel 165-173

Avaliação da frequência de deficiência de vitamina D em pacientes com obesidade

Raquel Coronato Nunes, Ana Luiza Gomes Moura, Arthur Lawall Silva, Gustavo Gusman Oliveira, Luisa Artiaga Malta, Rodrigo Oliveira Moreira 175-181

Avaliação dos níveis de albuminúria em adultos obesos e sua associação com marcadores de risco cardiovascular

Danielle Braga, Laura Brandao Lemos, Caio Rivelli Silva, Carlos Eduardo Barquette Andrade, Juliana Teixeira Rodrigues Reis, Laura Leite Oliveira, Rodrigo Oliveira Moreira 183-189

Mindfulness como estratégia para o tratamento da obesidade infantil

Iruana M Machado, Thaiane Rubioli Costa, Camila Silva Delgado, Mariana Ferreira, Lize Vargas Ferreira 191-197

Artigos de Revisão da Literatura**Modelos experimentais de obesidade: análise crítica do perfil metabólico e da aplicabilidade**

Barbara Bruna Abreu Castro, Kaique Arriel, Petrus Renó, Hélydy Sanders-Pinheiro 199-210

Envolvimento da inflamação subclínica e do estresse oxidativo na resistência à insulina associada a obesidade

Claudio Teodoro Souza 211-220

Obesidade: uma abordagem inflamatória e microbiana

Diego da Silva Lutkemeyer, Mariana Abrantes do Amaral, Nathalia Hiromi Ishida Assunção, Nathália Franchon Marques Tejada, Niels Olsen Saraiva Camara 221-229

Obesidade e doença renal: aspectos fisiopatológicos

João Eduardo Schelb, Rogério Baumgratz de Paula, Danielle Guedes Andrade Ezequiel, Mônica Barros Costa 231-240

Obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2 e fragilidade óssea: uma revisão narrativa

Tais Peron Souza Gomes, Flavia Lopes de Macedo Veloso, Jurandir Antunes Filho, Fabio Cruz Mourão, Nascif Habib Tanus Nascif, Elmano De Araújo Loures, Pedro José Labronici, Adriano Fernando Mendes Júnior 241-249

Macro e micronutrientes na orientação nutricional para obesidade

Fernanda Cristina Carvalho Mattos Magno, Vívian Oberhofer Ribeiro Coimbra, Vanessa Chaia Kaippert, Eliane Lopes Rosado

251-259

Tratamento farmacológico da obesidade: passado, presente e futuro

Bruno Geloneze

261-268

Exercício físico e obesidade: prescrição e benefícios

Luciana Angélica da Silva de Jesus, Emanuele Poliana Lawall Gravina, Miguel Nunes Fam Neto, Camila Rohr Coutinho Elmor Miguel, Jussara Ramos Ribeiro, Ana Júlia Machado Talma, Bruno Curty Bergamini, Maycon Moura Reboredo

269-276

Relato de Experiência

Desenvolvimento de material educacional interdisciplinar para prevenção e tratamento da obesidade

Tayná Moreira, Paula Silveira Mendes, Christianne Toledo de Souza Leal, Danielle Guedes Andrade Ezequiel

277-282

HU

Hospital Universitário da UFJF



Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Juiz de Fora é referência de atendimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para uma população superior a um milhão de habitantes de cerca de 37 cidades da Zona da Mata.

O Hospital possui duas unidades de atendimento, uma no bairro Santa Catarina, que concentra internações, cirurgias de grande porte, Unidades de Tratamento Intensivo e transplante de medula óssea; e a outra unidade situada no bairro Dom Bosco, onde são realizados, desde 2007, atendimentos ambulatoriais e diagnósticos.

O HU é a única instituição de saúde reconhecida como hospital de ensino pelo Ministério da Saúde e Ministério da Educação em toda a Zona da Mata e Vertentes. Oferece em caráter permanente e contínuo, programas de residência regulamentados e credenciados, possui Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos credenciado pela CONEP/MS e edita a HU Revista, revista científica de periodicidade trimestral há 36 anos.

Missão:

Formar Recursos Humanos, gerar conhecimentos e prestar assistência de qualidade na área de saúde à comunidade e região.

Visão:

O HU deverá nos próximos dois anos, ter autonomia na rede de serviços de saúde, como centro de referência para o desenvolvimento regional, formando e reciclando RH, consolidando a pesquisa e prestando assistência humanizada à clientela da região, com qualidade e resolubilidade.

Negócio:

Assistência, Ensino e Pesquisa na área de saúde para o desenvolvimento da região.

mkt@coresolucoes.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Unidade Santa Catarina:

Rua Catulo Breviglieri s/nº Bairro: Santa Catarina - 36036110 - Fone: (32) 4009-5100

Unidade Dom Bosco:

Av. Eugênio do Nascimento s/nº Bairro: Dom Bosco - 36038330 - Fone: (32) 4009-5300

www.hu.ufjf.br - Juiz de Fora/ MG



©2018 Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF)
Av. Eugenio do Nascimento, s/n – Gerência de Ensino e Pesquisa – Dom Bosco -
Hospital Universitário
CEP 36038-330 - Juiz de Fora - Minas Gerais - Brasil
Telefone: +55 (32) 4009-5408 / E-mail: revista.hurevista@ufjf.edu.br
Divulgação eletrônica: <http://ojs2.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista> - ISSN - eletrônico:
1982-8047/ISSN - impressa: 0103-3123
Periodicidade: Trimestral
Indexação:
Index Medicus Latino Americano (LATINDEX)
Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS)
Google Scholar
Portal de Periódicos Capes/MEC
Diretório de Políticas Editoriais das Revistas Científicas Brasileiras (Diadorim)
Periódicos de Minas
National Library of Medicine (NLM Catalog)
Public Knowledge Project (PKP)

Dados internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

H874 HU Revista. – Vol. 11, n. 3 (set./dez. 1984) - .
– Juiz de Fora : Universidade Federal de Juiz
de Fora, 1984 -
v. : il. ; 30 cm.

Continuação de: H.E. Revista.
ISSN 0103-3123

1. Ciências médicas - Periódicos. I. Univer-
sidade Federal de Juiz de Fora.

CDD 610.5

Conselho Editorial

Editora-chefe

Helady Sanders Pinheiro

Editores associados

Daniel Amaral Alves Marlière
Graciela Paula do Nascimento Duque
Rodrigo César Santiago

Comissão Editorial

Adriano Fernando Mendes Junior
Ana Carolina Apolônio
Ana Paula Boroni Moreira
Angélica da Conceição Oliveira
Clarice Lima Álvares da Silva
Daniel Godoy Martinez
Danielle Guedes Andrade Ezequiel
Fabiana Oliveira Bastos Bonato
Fabiane Rossi dos Santos Grincenkov
Florence Mara Rosa
Isabelle Magalhães Guedes Freitas
Karina Lopes Devito
Maycon Moura Reboredo
Márcio José da Silva Campos
Mateus Camaroti Laterza
Renata Maria Souza Oliveira e Silva
Sabrine Teixeira Ferraz
Simone Barbosa Pinho
Thiago César Nascimento

Editoração

Daniel Amaral Alves Marlière
Luã Dornella da Silva
Raiza Silva Campos

Capa

Luã Dornella da Silva

Divulgação eletrônica

<http://ojs2.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista>

Obesidade: da fisiopatologia ao tratamento

Danielle Guedes Andrade Ezequiel¹

Mônica Barros Costa²

Helady Sanders Pinheiro³

O mundo mudou. O Brasil mudou. Nossa população que até meados do século 20 enfrentava o fantasma da desnutrição proteico-calórica agora vive as consequências do ganho excessivo de peso corporal e da obesidade. O sistema de saúde, em nosso país passa então enfrentar a chamada tripla carga de doenças na qual ao lado da desnutrição e das doenças infecciosas crescem as consequências das causas externas e a prevalência das condições crônicas de saúde.

Dentre as condições crônicas de saúde, a obesidade se destaca como enfermidade de etiologia multifatorial e complexa, que representa fator de risco importante para uma série de outras doenças de elevada prevalência e relevância clínica, tais como o diabetes mellitus, a hipertensão arterial, as doenças cardiovasculares, a doença renal crônica, a esteatohepatite não alcoólica e certos tipos de cânceres. Dessa forma, o melhor entendimento de sua epidemiologia, fisiopatologia, características clínicas e tratamento podem contribuir para o enfrentamento e a prevenção de uma série de outras doenças de grande impacto sobre a saúde de várias populações.

Nesta edição temática da HU Revista, pretendemos abordar vários aspectos relacionados a questões fisiopatológicas e clínicas da obesidade, além de propostas preventivas e terapêuticas, sob a forma de artigos originais, de revisão e relato de experiência. Os artigos foram elaborados por autores de diversas áreas com experiência no estudo da obesidade e de aspectos relacionados a essa doença. Convidamos os leitores a visitar tópicos inusitados e pouco lembrados, como a saúde óssea e risco de fraturas no obeso, e questões relacionadas à etiopatogenia da doença renal relacionada à obesidade. Além disso, será possível revisitar os mecanismos ligados à inflamação e ao risco de diabetes mellitus tipo 2 e se atualizar na abordagem laboratorial, além de ampliar as possibilidades de intervenção terapêutica, seja medicamentosa ou não farmacológica, com revisão detalhada sobre a orientação nutricional e a prescrição de exercício físico. Dentre estas estratégias, destacamos a confecção do guia educativo para prevenção e tratamento do excesso de peso, ferramenta pedagógica que visa orientar e motivar os indivíduos a modificarem hábitos de vida focando em autonomia e atitudes do paciente.

Dessa forma, pretendemos contribuir para atualização científica a respeito dessa condição crônica de saúde tão prevalente na prática clínica atual, divulgando informações e contribuindo assim para um enfrentamento potencialmente mais afetivo. Fica aqui o nosso convite!

¹Editora de Seção da HU Revista, Professora da Faculdade de Medicina e responsável pelo Ambulatório Multidisciplinar de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

²Professora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

³Editora Chefe HU Revista, Chefe do Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica do HU-UFJF/EBSERH e Professora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Ed. Física



MESTRADO E ESPECIALIZAÇÃO

A Faculdade de Educação Física e Desportos da Universidade Federal de Juiz de Fora (FAEFID/UFJF) oferece o curso de Mestrado em Educação Física, em associação com o Departamento de Educação Física da Universidade Federal de Viçosa (DES/UFV). As áreas de concentração são: Movimento Humano Saúde e Desempenho; Movimento Humano Sociedade e Cultura. O mestrado visa atender à demanda por recursos humanos altamente qualificados gerada pelos vários cursos de graduação e especialização em Educação Física e áreas correlacionadas.

Os cursos de Especialização oferecidos pela FAEFID/UFJF, além do aperfeiçoamento profissional, buscam desenvolver competência em pesquisa em Educação Física e áreas afins. Estes Cursos proporcionam aos egressos a aquisição de conhecimento e habilidades necessárias à prática profissional e ao prosseguimento de seus estudos. Os cursos são: Aspectos Biodinâmicos do Movimento Humano; Aspectos Metodológicos e Conceituais da Pesquisa Científica; Atividade Física em Saúde e Reabilitação Cardíaca; Ciência do Treinamento Desportivo e Gestão do Esporte.

FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Campus Universitário – Faculdade de Educação Física

Bairro Martelos – Juiz de Fora – MG CEP: 36036-300

E-mail: mestrado.edufisica@uff.edu.br

Site: www.uff.br/faefid

Telefone: (32) 2102-3292 / (32) 2102-3291

Avaliação do efeito da quercetina em ratos Wistar com Síndrome Metabólica



Evaluation of the effect of quercetin in Wistar rats with metabolic syndrome

✉ Marcella Martins Terra¹,
Hussen Machado¹,
Hélady Sanders Pinheiro¹,
Martha de Oliveira Guerra¹,
Vera M Peters¹

¹Centro de Biologia da Reprodução,
Universidade Federal de Juiz de
Fora, Juiz de Fora, MG.

✉ **Marcella Terra**
Centro de Biologia da Reprodução
- CBR/Universidade Federal de
Juiz de Fora - UFJF
Rua José Lourenço Kelmer, s/n,
Campus Universitário Bairro: São
Pedro.
CEP: 36036-000
Juiz de Fora - MG
✉ marcellaterra@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: O tratamento da síndrome metabólica (SM) é um desafio, uma vez que terapias não medicamentosas são de difícil implementação e o tratamento farmacológico ideal não está totalmente estabelecido. **Objetivo:** Avaliar o efeito da quercetina na pressão arterial (PA), dislipidemia e acúmulo de gordura visceral em modelo experimental de SM induzida por dieta hiperlipídica. **Material e Métodos:** Ratos Wistar receberam ração hiperlipídica a partir da quarta semana de vida, por 20 semanas. O grupo tratado recebeu quercetina a partir da oitava semana de vida. Avaliou-se semanalmente o peso corporal e a PA de cauda por pletismografia. Ao final do experimento foram realizados testes de perfil glicêmico e lipídico. **Resultados:** A administração de dieta hiperlipídica se associou ao desenvolvimento de SM, caracterizada por acúmulo central de gordura, hipertensão arterial, hiperglicemia e hipertrigliceridemia. A quercetina não apresentou eficácia no tratamento das comorbidades que compõem a SM. **Conclusão:** A administração crônica diária da quercetina em modelo experimental de SM induzida por dieta hiperlipídica não alterou de forma significativa o perfil nutricional, metabólico e pressórico dos animais.

Palavras-chave: síndrome metabólica, quercetina, ratos wistar

ABSTRACT

Introduction: The treatment of the metabolic syndrome (MetS) is a challenge, since nonpharmacologic therapies are difficult to implement and the ideal pharmacologic treatment has not been completely established. **Aim:** To evaluate the effect of quercetin in blood pressure (BP), dyslipidemia, visceral fat accumulation, in an experimental model of MetS induced by a hyperlipidic diet. **Material and Methods:** Wistar rats received high fat diet feed from the fourth week of life for 20 weeks. The treatment group received quercetin from the eighth week of life. Body weight and tail BP through pletysmography were evaluated weekly. At the end of the experiment, tests of glucose and lipid profile. **Results:** The administration of a high fat diet was associated to the development of MetS, characterized by an accumulation of central fat, arterial hypertension, hyperglycemia, and hypertriglyceridemia. Quercetin was not effective in the treatment of comorbidities associated with MetS. **Conclusion:** Chronic daily administration of quercetin in an experimental model of MetS induced by a hyperlipidic diet did not significantly alter the nutritional, metabolic, and pressure profile of the animals.

Keywords: metabolic syndrome, quercetin, wistar rats

Submetido: 06/02/2019
Aceito: 20/02/2019



INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é uma desordem multifatorial de alta prevalência que se manifesta por anormalidades fisiológicas e bioquímicas, caracterizada por resistência à insulina, obesidade visceral, elevação da pressão arterial e dislipidemia aterogênica (elevação dos triglicérides e redução nos níveis de lipoproteínas de alta densidade-colesterol) como também outras anormalidades como, disfunção endotelial e doenças cardiovasculares (HEART et al., 2004; SIMMONS et al., 2010).

A obesidade decorrente da ingestão de dietas hipercalóricas contribui para o desenvolvimento da SM e sabe-se que a obesidade está aumentando. Em todo o mundo existem cerca de dois bilhões de adultos com sobrepeso dos quais 39% são homens e 40% mulheres. Enquanto que, aproximadamente, um milhão de adultos são obesos 11% homens e 15% mulheres (WHO, 2014). Sobrepeso e obesidade têm demonstrado aumentar com o passar das décadas, tornando-se um dos mais preocupantes problemas de saúde pública, pois pelo menos 2,8 milhões de pessoas morrem todo ano como resultado do sobrepeso ou obesidade (ENES; SLATER, 2010; GOULARTE et al., 2017; LIN et al., 2017).

Estudos epidemiológicos e clínicos têm confirmado que o sobrepeso está relacionado ao aumento da morbidade e mortalidade em virtude de sua frequente associação com outras doenças que compõem a síndrome metabólica (SM) e, devido às patologias integrantes da SM o paciente estaria sob maior risco (SIMMONS et al., 2010).

A gordura visceral é a principal contribuinte para as alterações metabólicas devido à produção de adipocinas, que são citocinas presentes nos adipócitos, além disso, existe associação direta da obesidade com a atividade simpática e com a inflamação. Essa constatação desencadeou grande preocupação em combater a obesidade, que é um fator de risco, per se, e que de certa forma contribui para a emergência de outros riscos (GÓMEZ-HERNÁNDEZ et al., 2016). Em todo o mundo, 2,8 milhões de pessoas morrem a cada ano como resultado de estar com sobrepeso ou obesos (NG et al., 2014). Pelo exposto, o controle da obesidade e a minimização dos efeitos associados à SM são necessários e diversos fármacos vêm sendo pesquisados para o seu tratamento.

Estudos sugerem que dietas ricas em flavonóides têm a propriedade de reduzir o risco de doenças degenerativas, tais como os eventos coronários, as doenças cardiovasculares, a dislipidemia e o diabetes (PEREZ-VIZCAINO et al., 2009). Os flavonóides, especialmente a quercetina, estão amplamente distribuídos nas plantas e encontram-se presentes em quantidades consideráveis em frutas e vegetais (BIRT; HENDRICH; WANG, 2001). A quercetina

(3,5,7,3',4'-pentahidroxi-flavona) possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e vasodilatadoras, que em estudos em animais (PEREZ-VIZCAINO et al., 2009; YANG et al., 2018) e humanos (EDWARDS et al., 2007; OŽAROWSKI et al., 2018) parece eficaz no tratamento das comorbidades que compõem a SM.

A utilização de modelos experimentais de SM constitui uma alternativa para a avaliação de drogas anti-hipertensivas, hipoglicemiantes e hipocolesterolêmicas. Dentre estes modelos, os que são induzidos por modificações dietéticas são os que melhor reproduzem as alterações metabólicas decorrentes do acúmulo de tecido adiposo (RAMALHO; GUIMARÃES, 2008; SHEN et al., 2004). Para tanto utilizam-se ratos Wistar obesos, um modelo animal que apresenta muitas das características da síndrome metabólica humana, uma vez que estes animais exibem resistência à insulina, dislipidemia, hiperinsulinemia e hipertensão (BROWN; PANCHAL, 2011; MACHADO, H. et al., 2012).

No presente estudo avaliaram-se os efeitos da administração crônica diária da quercetina, sobre a pressão arterial, glicemia, dislipidemia e acúmulo de gordura visceral, em um modelo experimental de SM induzida por dieta hiperlipídica.

MATERIAL E MÉTODOS

Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Juiz de Fora (Protocolo nº 001/2009).

Animais e dieta

Ratos Wistar machos com quatro semanas de vida, fornecidos pelo Centro de Biologia da Reprodução (CBR) da Universidade Federal de Juiz de Fora foram alocados, aleatoriamente, em três grupos de 12 animais. No grupo controle (C), os animais foram alimentados com dieta comercial Nuvital® (Nuvilab, Colombo-PR, Brasil), considerada normocalórica (carboidrato 68%, proteína 19%, lipídios 3,5%, fibras 4,5%, vitaminas e minerais 5%, 3,70 Kcal/100g) durante vinte semanas. No grupo síndrome metabólica (SM) os animais foram alimentados, pelo mesmo tempo, com dieta hiperlipídica pré-fabricada pela empresa PragSoluções Comércio e Serviços Ltda, Jaú-SP, Brasil), contendo: carboidrato 35%, proteína 19%, lipídios 36,5%, fibras 4,5%, vitaminas e minerais 5%, 5,20 Kcal/100g. No grupo Síndrome metabólica/quercetina (SMQ) os animais receberam a mesma dieta do grupo SM e, a partir da oitava semana de vida receberam 10mg/kg/dia de quercetina (Sigma Aldrich, Germany) por gavagem durante quatro meses (Fig.1).

Os animais foram alojados em gaiolas de propileno

(quatro animais por gaiola), com livre acesso a ração e água, mantidos em alojamentos com temperatura constante ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), umidade relativa do ar (60 ± 10) e ciclo claro-escuro de 12 horas, iniciando-se a fase clara às 7 horas da manhã.

Parâmetros avaliados

Peso corporal

Consideramos os animais com sobrepeso quando a diferença de peso entre os grupos com dieta hiperlipídica (SM e SMQ) foi significativamente maior ($p < 0.05$) em relação ao grupo controle (C) (DOURMASHKIN et al., 2005; NASCIMENTO et al., 2008).

Para o cálculo de consumo alimentar (g) e energético (Kcal/dia), os animais foram pesados e alocados individualmente em gaiolas metabólicas, com quantidades fixas de dieta, uma vez por semana, por um período de 24 horas.

Obesidade visceral

Mensurada pelo peso (g) do tecido adiposo retroperitoneal, epididimários direito e esquerdo, obtidos por lipectomia abdominal bilateral, realizada após eutanásia (NASCIMENTO et al., 2008).

Pressão arterial

A pressão arterial sistólica (PAS) foi avaliada semanalmente, utilizando o método não invasivo da pletismografia de cauda (Pletismógrafo LE5001; Panlab®, Barcelona, Espanha). Após pré-condicionamento na câmara de contenção, os animais foram pré-aquecidos a $35 \pm 20\text{C}$ por 5 minutos e foram obtidas dez leituras consecutivas. A medida individual da pressão arterial foi calculada pela média das leituras obtidas (MACHADO et al., 2012; MACHADO, HUSSEN; DE OLIVEIRA GUERRA; MARIA PETERS, 2010).

Glicemia e Lipidemia

Os níveis séricos de glicose, triglicérides e colesterol total foram avaliados vinte semanas após o início das dietas, o sangue foi coletado após anestesia com cetamina (90 mg/kg ip.) e xilazina (10 mg/kg ip.) (König SA®, Avellaneda, Argentina) por punção cardíaca. A mensuração foi realizada após 8 horas de jejum e utilizando kits comerciais (Labtest®, Lagoa Santa, Brasil).

Eutanásia

Na vigésima semana os animais foram eutanasiados com sobredose de anestesia com cetamina (90 mg/kg

ip.) e xilazina (10 mg/kg ip.) (König SA®, Avellaneda, Argentina).

Estatística

Os grupos controle e SM foram comparados pelo teste de variância ANOVA bicaudal, seguida do teste de Dunnett $\alpha = 0.05$. O programa SPSS 15.0 foi usado em todas as análises (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Peso corporal e Obesidade Visceral

O grupo C apresentou maior ingestão diária de ração e água, quando comparado aos grupos SM e SMQ, entretanto a ingestão energética foi semelhante entre os grupos. O aumento no peso corporal dos grupos SM e SMQ foi acompanhado por maior acúmulo de tecido adiposo retroperitoneal e epididimário, quando comparado ao grupo C. Não foi observada diferença significativa no acúmulo de tecido adiposo quando os grupos SM e SMQ foram comparados ($p = 0,4$), tabela 1.

Os animais dos grupos C, SM e SMQ apresentavam pesos semelhantes no início do experimento. Ao longo das 20 semanas de estudo, todos os animais, independentes do tipo de dieta ganharam peso. Porém na 10ª semana, os animais pertencentes aos grupos SM e SMQ apresentaram ganho de peso corporal de 17,5% e 13,7% superior ao grupo C ($p = 0,004$; $p = 0,011$). Ao final do experimento essa porcentagem atingiu 29,8% e 27,5% superior ao grupo C. Durante todo o experimento não foram observadas diferenças significantes no peso corporal do grupo SM em relação ao grupo SMQ.

Pressão arterial

A partir da 17ª semana de experimentação o grupo SM apresentou elevação dos níveis pressóricos (gráfico 1). Esse aumento foi confirmado na 20ª semana, onde o grupo SM ($159 \pm 10,1$ mmHg) e SMQ ($161 \pm 11,8$ mmHg) apresentaram aumento significativo em relação ao grupo C ($118 \pm 8,4$ mmHg, $p < 0,001$).

Glicemia e Lipidemia

Ao final do estudo, a glicemia de jejum e o colesterol não apresentaram alterações significantes entre os grupos. Já os níveis de triglicérides foram mais elevados nos animais submetidos à dieta hiperlipídica nos grupos SM e SMQ. O uso do flavonóide quercetina não causou alterações significativas nos parâmetros bioquímicos avaliados quando o grupo SMQ foi comparado ao grupo SM, respectivamente, tabela 2.

Tabela 1: Consumo alimentar e hídrico, peso corporal e do tecido adiposo retroperitoneal e epididimário, nos grupos de estudo

	Controle (C)	Síndrome Metabólica (SM)	SM/Quercetina (SMQ)
	N=12	N=12	N=12
Consumo alimentar			
Ingestão diária (g/dia)	17,0 ± 2,39	13,1 ± 2,33 *	13,9 ± 2,46 *
Ingestão energética (Kcal/dia)	63,0 ± 8,87	68,3 ± 12,16	72,3 ± 12,79
Consumo hídrico			
Ingestão diária (ml/dia)	22,1 ± 3,13	16,99 ± 2,97 *	17,1 ± 2,74 *
Peso corporal (g)			
1ª semana	56,6 ± 9,27	57,50 ± 5,36	57,5 ± 2,74
10ª semana	258,2 ± 27,9	303,6 ± 36,1*	293,7 ± 29,4*
20ª semana	317,6 ± 40,5	412,3 ± 39,0*	405,1 ± 39,7*
Gordura retroperitoneal (g)			
	5,4 ± 1,76	14,8 ± 3,07 *	16,0 ± 4,23*
Gordura epididimária (g)			
	2,3 ± 0,68	6,5 ± 1,50 *	7,1 ± 1,58*

Dados apresentados em média ± desvio padrão; * p<0,05 vs grupo controle (teste de Dunnett). Os grupos SM e SMQ não são diferentes entre si.

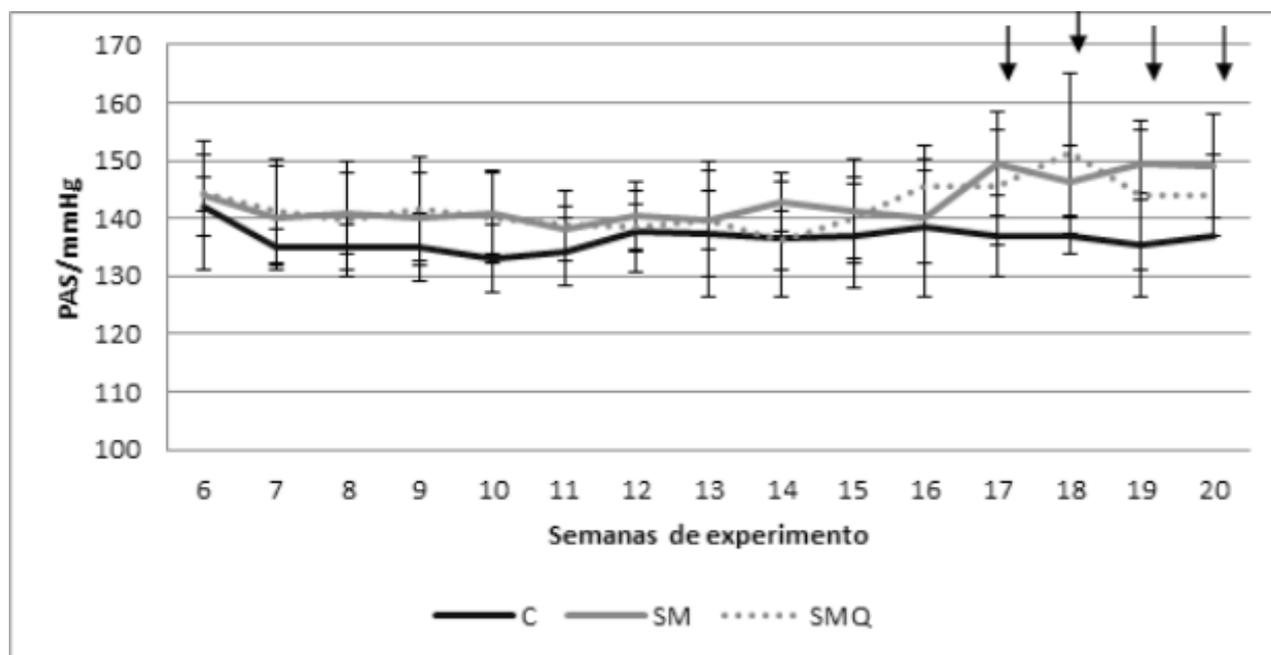


Gráfico 1: Pressão arterial sistólica, por medida indireta, dos grupos estudados. Dados apresentados em média. PAS apresentada como média, da média individual de 10 leituras obtidas. Os grupos foram comparados, entre si, por ANOVA e teste de Dunnett. Seta - p<0,05 grupo SM vs grupo C (teste de Dunnett). Os grupos SM e SMQ não são diferentes entre si.

Tabela 2: Parâmetros bioquímicos nos grupos experimentais ao final de 20 semanas do experimento

	Controle (C)	Síndrome Metabólica (SM)	SM/Quercetina (SMQ)
	N=11	N=9	N=11
Glicose (mg/dl)	142,9 ± 13,3	133,1 ± 20,6	130,4 ± 27,3
Colesterol (mg/dl)	67,6 ± 4,69	63,2 ± 9,2	75,3 ± 14,7
Triglicerídeos (mg/dl)	28,0 ± 4,8	53,8 ± 12,4 *	47,8 ± 16,6 *

Dados apresentados em média ± desvio padrão; * p<0,05 vs grupo controle (teste de Dunnett). Os grupos SM e SMQ não são diferentes entre si.

DISCUSSÃO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pela associação de três ou mais comorbidades que incluem obesidade central, hipertensão arterial, intolerância à glicose, aumento nos níveis de triglicérides e redução nos níveis de colesterol HDL (ALEXANDER et al., 2003; HEART et al., 2004; REILLY et al., 2003). No presente estudo, a administração de dieta rica em lipídios por um período de 20 semanas induziu obesidade central, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial em ratos Wistar, achados compatíveis com diagnóstico da SM.

Os animais do grupo SM apresentaram um ganho de peso corporal superior ao grupo C após 10 semanas de consumo da dieta e no grupo SMQ houve também aumento. A diferença de peso se manteve ao final do experimento. Dado que o ganho de peso corporal, as adiposidades e o consumo de alimentos não diferiram entre os grupos SM e SMQ, os resultados mostram que a quercetina não alterou o perfil antropométrico e alimentar dos animais.

Estudo clínico realizado para avaliar os efeitos da suplementação de quercetina (150mg/kg) sobre a pressão arterial, metabolismo lipídico, marcadores de estresse oxidativo e perfil nutricional em pacientes com sobrepeso ou obesos demonstrou redução na pressão arterial dos pacientes, mas por outro lado os perfis lipídico e nutricional mantiveram-se inalterados (EGERT et al., 2009). Resultados similares foram obtidos em camundongos C57BL/6J submetidos à dieta hiperlipídica enriquecida com o flavonóide quercetina, dose equivalente a 0,8 mg/g, nos quais o flavonóide não alterou o consumo alimentar e, dessa forma, não foram detectadas alterações no peso e adiposidades em relação ao controle (STEWART et al., 2008). Autores sugerem que pode haver diminuição na concentração plasmática de quercetina com consequente adaptação metabólica, diminuindo o impacto do efeito da quercetina sobre o gasto energético (STEWART et al., 2008).

A administração da dieta hiperlipídica, nesse estudo, associou-se ao desenvolvimento de hipertensão arterial que inferimos estar correlacionado ao acúmulo de gordura abdominal e a distúrbios no metabolismo da glicose, como também foi demonstrado por Morris et al. 2005 e DeMarco et al. 2014, o qual observaram que, independente da ingestão energética excessiva e/ou ganho de peso corporal, o principal fator responsável por alterações dos níveis pressóricos foi o acúmulo de gordura abdominal (MORRIS; VELKOSKA; COLE, 2005; DEMARCO, AROOR, 2014). O acúmulo de gordura abdominal promove à ativação do sistema nervoso simpático e reabsorção tubular de sódio, o que contribui para aumentar a resistência vascular periférica e a pressão arterial (HALL; HALL, 1994).

No presente estudo, o tratamento com a quercetina não preveniu o aumento da pressão arterial sistólica, em um estudo clínico também não foram observados benefícios da quercetina relacionado a disfunções da hipertensão (BRÜLL

et al., 2017). Esses dados são discordantes de estudo realizado por Rivera et al., (2008) em ratos Zucker obesos no qual demonstrou a redução da hipertensão arterial sistólica com a mesma dosagem de quercetina utilizada em nosso estudo (RIVERA et al., 2008).

A discrepância entre o presente estudo e dados apresentados, poderia ser atribuída a diferenças entre espécies, ao tempo de exposição dos animais, à obesidade ou a pouca gravidade e magnitude da hipertensão arterial gerada pelo modelo utilizado no presente trabalho, já que estudos que demonstraram redução na pressão arterial promovida pela quercetina foram realizados em modelos com hipertensão grave, com níveis de pressão sistólica de 200 mmHg (EDWARDS et al., 2007), além da diferença na formulação e administração da quercetina, uma vez que outros estudos demonstraram efeito com administração na dieta e em doses diferentes (JALILI et al., 2006; KUIPERS et al., 2018).

Apesar de no presente trabalho não termos encontrados resultados positivos em relação à quercetina, muitos autores vem demonstrando o mecanismo de ação pelo qual a quercetina poderia apresentar benefícios as comorbidades relacionadas à síndrome metabólica. Estudos em animais mostraram que a quercetina pode proteger do ganho de peso corporal induzido por dieta rica em gordura e acúmulo de tecido adiposo (EGERT et al., 2009; RIVERA et al., 2008; STEWART et al., 2008). Moon e colaboradores utilizando o modelo de indução de obesidade por dieta hiperlipídica, mostrou que a quercetina suprimiu a adipogênese, reduzindo os principais níveis de expressão gênica do fator adipogênico C / EBP α e reduziu a lipogênese, regulando negativamente os níveis gênicos de Síntese de ácidos graxos (fatty acid synthase/FAS) e acetyl-CoA carboxylase (ACC), ambas enzimas relacionadas a obesidade (MOON et al., 2013).

A quercetina também tem efeitos anti-inflamatórios no tecido adiposo. Em um estudo com ratos wistar a quercetina suprimiu a expressão de estresse oxidativo e marcadores inflamatórios, incluindo o fator nuclear kappa B (NF- κ B), fator relacionado ao fator nuclear (Nrf-) 2 e heme oxigenase (HO-) 1(PANCHAL; POUDYAL; BROWN, 2012). O mesmo efeito anti-inflamatório foi observado em um estudo utilizando a quercetina na mesma dose (10 mg / kg de peso corporal) e via de administração do nosso trabalho, porém em um modelo de rato geneticamente obeso, ratos Zucker, melhorando o estado inflamatório do tecido adiposo visceral, suprimindo a expressão de TNF- α e aumentando os níveis de adiponectina, o que indica a recuperação das funções do tecido adiposo, (RIVERA et al., 2008).

CONCLUSÃO

A quercetina vem sendo utilizada como um grande potencial no tratamento e atenuação das comorbidades que compõem a síndrome metabólica, principalmente devido a sua ação anti-inflamatória e antioxidante.

A administração crônica diária da quercetina em modelo experimental de SM induzida por dieta hiperlipídica não alterou de forma significativa o perfil nutricional, metabólico e pressórico dos animais. Porém mais estudos são necessários para compreender a ação da quercetina no modelo e método utilizado, para que possamos entender os mecanismos pelos quais não foram observados resultados positivos.

FUNTE DE FINANCIAMENTO

Rede Mineira de Bioterismo e Rede Mineira de Ensaio Toxicológicos e Farmacológicos de Produtos Terapêuticos.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, C. M. et al.. Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. **Blood Pressure**, v. 52, p. 1210-1214, may. 2003.
- BIRT, D. F.; HENDRICH, S.; WANG, W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 90, n. 2-3, p. 157-177, may. 2001.
- BROWN, L.; PANCHAL, S. K. Rodent models for metabolic syndrome research. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2011, p. 1-4, dec. 2010.
- BRÜLL, V. et al.. Acute intake of quercetin from onion skin extract does not influence postprandial blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese adults with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. **European Journal of Nutrition**, v. 56, n. 3, p. 1347-1357, apr. 2017.
- DOURMASHKIN, J. T. et al.. Different forms of obesity as a function of diet composition. **International Journal of Obesity**, v. 29, n. 11, p. 1368-1378, nov. 2005.
- EDWARDS, R. L. et al.. Quercetin Reduces Blood Pressure in Hypertensive Subjects. **The Journal of Nutrition**, v. 137, n. 11, p. 2405-2411, nov. 2007.
- EGERT, S. et al.. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. **British Journal of Nutrition**, v. 102, n. 7, p. 1065, oct. 2009.
- ENES, C. C.; SLATER, B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, n. 1, p. 163-171, mar. 2010.
- GÓMEZ-HERNÁNDEZ, A. et al.. Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. **International Journal of Endocrinology**, v. 2016, p. 1-14, sep. 2016.
- GOULARTE, F. et al.. Effects of exposure to a cafeteria diet during gestation and after weaning on the metabolism and body weight of adult male offspring in rats British. **Journal of Nutrition**, v. 111, n. 8, p. 1499-1506, apr. 2014.
- HALL, J. E.; HALL, J. E. Hypertension in Obesity, 1994.
- HEART, American et al.. Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. p. 433-438, 2004.8006116083.
- JALILI, T. et al.. Quercetin-supplemented diets lower blood pressure and attenuate cardiac hypertrophy in rats with aortic constriction. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 47, n. 4, p. 531-541, apr. 2006.
- KUIPERS, E. N. et al.. Quercetin lowers plasma triglycerides accompanied by white adipose tissue browning in diet-induced obese mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1-14, jun. 2018.
- LIN, X. et al.. Developmental pathways to adiposity begin before birth and are influenced by genotype, prenatal environment and epigenome. **BMC Medicine**, v. 15, n. 1, p. 50, mar. 2017.
- MACHADO, H. et al. Dissociation of antihypertensive and metabolic response to losartan and spironolactone in experimental rats with metabolic syndrome. **Jornal brasileiro de nefrologia**, v. 34, n. 4, p. 328-36, oct-dec. 2012.
- MACHADO, H.; DE OLIVEIRA GUERRA, M.; MARIA PETERS, V. Implantação e padronização da técnica de aferição indireta da pressão arterial em ratos Wistar da colônia do biotério do centro de biologia da reprodução (CBR). **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 2, n. 2, p. 60-61, aug. 2010.
- MOON, J. et al.. Antiobesity effects of quercetin-rich onion peel extract on the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes and the adipogenesis in high fat-fed rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 58, p. 347-354, aug. 2013.
- MORRIS, M. J.; VELKOSKA, E.; COLE, T. J. Central and peripheral contributions to obesity-associated hypertension: Impact of early overnourishment. **Experimental Physiology**, v. 90, n. 5, p. 697-702, sep. 2005.
- NASCIMENTO, A. F. et al. Misclassification probability as obese or lean in hypercaloric and normocaloric diet. **Biological Research**, v. 41, n. 3, p. 253-259, apr. 2008.
- NG, Marie et al. 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. **The Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766-81, aug. 2014.
- OŻAROWSKI, M. et al. Pharmacological Effect of Quercetin in Hypertension and Its Potential Application in Pregnancy-Induced Hypertension: Review of In Vitro, In Vivo, and Clinical Studies. **Evidence-based Complementary & Alternative Medicine (eCAM)**, v. 2018, n. 2, p. 1-19, dec. 2018.

PANCHAL, S. K.; POUDYAL, H.; BROWN, L. Quercetin Ameliorates Cardiovascular, Hepatic, and Metabolic Changes in Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats. **Journal of Nutrition**, v. 142, n. 6, p. 1026–1032, jun. 2012.

PEREZ-VIZCAINO, F. et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. **Pharmacological Reports**, v.61. n.1, p. 67–75, jan-feb. 2009.

RAMALHO, R.; GUIMARÃES, C. Papel do tecido adiposo e dos macrófagos no estado de inflamação- Implicações Clínicas. **Acta Medica Portuguesa**, v. 21, n.5, p. 489-496, feb. 2008.

REILLY, J. J. et al. Health consequences of obesity. **Arch Dis Childhood**, v. 88, p. 748-752, 2003.

RIVERA, L. et al. Quercetin Ameliorates Metabolic Syndrome and Improves the Inflammatory Status in Obese Zucker Rats. **Obesity**, v. 16, n. 9, p. 2081–2087, sep. 2008.

SHEN, C. et al.. High fat plus high salt diet induced metabolic syndrome in wistar rat. **American Journal of Hypertension**, v. 17, n. 5, p. S220, may. 2004.

SIMMONS, R. K. et al.. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. **Diabetologia**, v. 53, n. 4, p. 600–605, apr. 2010.

STEWART, L. K. et al.. Quercetin transiently increases energy expenditure but persistently decreases circulating markers of inflammation in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 57, n. 7 (Suppl 1), p. S39-46, jul. 2008.

VINCENT, G. D.; ANNAYYA, R. A.; JAMES, R. S. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 6, p. 364–376, jun. 2014.

YANG, R. et al. Quercetin relieved diabetic neuropathic pain by inhibiting upregulated P2X4 receptor in dorsal root ganglia. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 3, p. 2756–2764, apr. 2018.

Enfermagem



A Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Juiz de Fora vem ao longo da sua história contribuindo com a manutenção da saúde da população. Com a missão de formar enfermeiros generalistas, incorpora em seu processo de formação atributos que permitem a atuação competente deste profissional no Sistema Único de Saúde. Comprometida com a geração e disseminação de conhecimentos, desenvolve atividades de ensino, pesquisa e extensão. Em parceria com o Hospital Universitário, oferece programa pioneiro, em Minas Gerais, de Pós-Graduação Lato sensu - Residência de Enfermagem em Saúde do Adulto. Integrando o NATES, oferece programa de Residência em Saúde da Família e, atualmente, participa do Programa de Residência Multiprofissional do HU.

Disponibiliza ainda aos enfermeiros cursos de Especialização e cursos de Licenciatura. Atendendo mais uma vez a necessidade de formação dos profissionais da área, iniciou no ano de 2010 o Mestrado em Enfermagem, com o objetivo de orientar ações no campo da pesquisa, zelar pela execução das mesmas, estimular sua produção e permitir o fortalecimento do saber em enfermagem.

FACULDADE DE ENFERMAGEM DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Campus Universitário – Faculdade de Enfermagem
Bairro Martelos – Juiz de Fora – MG CEP: 36036-300
E-mail: direcao.enfermagem@ufff.edu.br
Site: www.ufff.br/enfermagem
Telefone: (32) 2102-3821

 Chislene Pereira Vanelli¹,
 Layla de Souza Pires
 Miranda²,
 Fernando Antonio Basile
 Colugnati³,
 Rogério Baumgratz de
 Paula³,
 Mônica Barros Costa³

¹Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA, Juiz de Fora, MG.

²Pós-Graduação em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.

³Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia – NIEPEN, Juiz de Fora, MG.

 **Chislene Vanelli**
 Alameda Salvaterra, nº 200
 Salvaterra
 CEP: 36033-003
 Juiz de Fora, MG
 ✉ chisvanelli@gmail.com

Submetido: 30/11/2018
 Aceito: 15/01/2019

RESUMO

Introdução: Altas prevalências de sobrepeso e obesidade são descritas em diferentes populações. No entanto, grande parcela da população tem percepções imprecisas sobre seu peso corporal e, conseqüentemente, sobre a classificação nutricional. **Objetivo:** Comparar a percepção autorreferida do peso corporal frente à classificação nutricional baseada na aferição realizada por profissional de saúde em amostra representativa da população de cidade de grande porte do sudeste brasileiro. **Material e métodos:** Foi realizado estudo transversal por inquérito populacional em cidade de médio porte do sudeste brasileiro, sendo a coleta de dados realizada de junho/2014 a abril/2016. Utilizou-se amostragem domiciliar em três estágios e aproximadamente 4.800 domicílios foram visitados, a partir dos quais, 1.032 participantes foram aleatoriamente selecionados e incluídos na pesquisa. **Resultados:** A média de idade dos participantes foi de 44±13,2 anos, sendo 53,2% indivíduos do sexo feminino. Com base no autorrelato de peso e altura e cálculo do índice de massa corporal (IMC), observou-se que 58,7% da população se encontravam com excesso de peso. Dos 521 indivíduos que foi possível realizar a avaliação do peso e altura por profissionais de saúde vimos que ao se comparar a classificação nutricional baseada no autorrelato com aquela obtida a partir de dados mensurados pelos profissionais, observou-se que o número de casos de obesidade foi 7,1% maior. **Conclusão:** Diante dos dados do presente estudo, a autopercepção do excesso de peso pode não ser adequada como ferramenta para avaliação de populações em risco para obesidade/sobrepeso, além disso, os resultados reforçam a necessidade de educação sobre o uso do IMC assim como da importância das orientações por profissionais de saúde.

Palavras-chave: obesidade, antropometria, autoimagem, índice de massa corporal, doenças crônicas

ABSTRACT

Introduction: High prevalences of overweight and obesity are described in different populations. However, a large portion of the population has inaccurate perceptions about their body weight and, consequently, about nutritional classification. **Objective:** To compare the self-reported perception of body weight versus nutritional classification based on the measurement performed by a health professional, in a representative sample of the population of a large city in southeastern Brazil. **Material and Methods:** A cross-sectional study was conducted by a population survey in a medium-sized city in southeastern Brazil. Data collection was performed from June 2014 to April 2016. Household sampling was used in three stages and approximately 4,800 households were visited, from which 1,032 participants were randomly selected and included in the study. **Results:** The mean age of participants was 44 ± 13.2 years, of which 53.2% were female. Based on self-report of weight and height and calculation of body mass index (BMI), it was observed that 58.7% of the population were overweight. Of the 521 individuals who were able to perform weight and height assessment by health professionals, we observed that when comparing the nutritional classification based on self-report and that obtained from data measured by professionals, it was observed that the number of cases of obesity was 7.1% higher. **Conclusion:** Considering the data of the present study, the self-perception of excess weight may not be adequate as a tool for the evaluation of populations at risk for obesity/overweight, in addition, the results reinforce the need for education about BMI use as well as importance of the guidelines by health professionals.

Keywords: obesity, anthropometry, self concept, body mass index, chronic disease

INTRODUÇÃO

Altas prevalências de sobrepeso e obesidade são descritas em diferentes populações, incluindo países da Europa, Ásia e Américas (SMALLEY; WARREN; MORRISSEY, 2017). Nos últimos 20 anos, a prevalência de obesidade triplicou nos países em desenvolvimento, nos quais o número de adultos com sobrepeso atinge níveis alarmantes (BHANJI et al., 2011; MOGRE; ALEYIRA; NYABA, 2015). Nesse contexto, vale lembrar que o excesso de peso aumenta o risco para grande número de doenças crônicas, tais como diabetes mellitus (DM), doenças cardiovasculares e câncer, as quais têm em comum fatores de risco passíveis de modificação (APPEL et al., 2011; BHANJI et al., 2011; MUELLER et al., 2014).

O risco para muitas destas doenças decorre, prioritariamente, de hábitos alimentares não saudáveis, inatividade física, tabagismo e consumo abusivo de bebidas alcoólicas (BEAGLEHOLE et al., 2011; ISER et al., 2011). A prevenção e o controle de tais fatores de risco são essenciais para o enfrentamento de condições crônicas de saúde (CCS) e de suas consequências (SCHMIDT et al., 2011; DIETZ et al., 2015). Dessa forma, a vigilância da prevalência da obesidade assume grande interesse para a saúde pública.

No entanto, grande parcela da população não considera a obesidade como doença e tem percepções imprecisas sobre seu peso corporal bem como sobre a classificação nutricional segundo o índice de massa corporal (IMC) (BHANJI et al., 2011). Numerosos estudos relatam que a percepção equivocada do peso corporal representa um risco adicional à saúde. Paralelamente, as consequências para a saúde pública dessa percepção equivocada e a incapacidade de reconhecer a presença de obesidade se mostram como tema de discussão (SALEEM et al., 2013; EASTON; STEPHENS; SICILIA, 2017).

Diversos autores sugerem que a consciência de apresentar excesso de peso é fator essencial para mudanças de atitude em busca de perda ponderal (APPEL et al., 2011; SMALLEY; WARREN; MORRISSEY, 2017), a qual tem se mostrado fundamental na diminuição dos riscos para a saúde associados ao excesso de peso. Paralelamente, mesmo pequenas reduções do peso corporal já produzem benefícios, tais como, redução dos níveis pressóricos e da glicemia (BHANJI et al., 2011).

Por outro lado, a validade do autorrelato de peso e altura para cálculo do IMC, tem sido questionada, sobretudo em estudos populacionais (FLEGAL et al., 2013; EASTON; STEPHENS; SICILIA, 2017). Vários autores avaliaram a categorização do IMC baseada na autopercepção, no entanto, apenas um pequeno número de estudos comparou o IMC baseado no autorrelato com dados obtidos a partir da avaliação

por profissional de saúde (BURKE; HEILAND; NADLER, 2010; MOORE; HARRIS; WIMBERLY, 2010; BHANJI et al., 2011; POST et al., 2011).

O objetivo do presente estudo é comparar a percepção autorreferida do peso corporal frente à classificação nutricional baseada na aferição realizada por profissional de saúde, em amostra representativa da população de cidade de médio porte do sudeste brasileiro.

MATERIAL E MÉTODOS

Em estudo transversal por inquérito populacional na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, foi realizada coleta de dados de junho/2014 a abril/2016. Utilizou-se amostragem domiciliar em três estágios, estratificada pelas sete regiões administrativas – centro, leste, oeste, norte, nordeste, sul e sudeste [Symbol] das Unidades de Atenção Primária à Saúde (UAPS), com setores censitários como unidades primárias de amostra. No primeiro estágio, foram selecionados os conglomerados (setores censitários), com probabilidade proporcional ao tamanho e com seleção sistemática, estando a medida de tamanho de acordo com a população residente em domicílios particulares permanentes. No segundo estágio, foi selecionado um número fixo de domicílios em cada conglomerado sendo a seleção do domicílio realizada de forma sistemática simples sobre a lista de endereços disponibilizada pelo IBGE (IBGE, 2010). No terceiro estágio, foi realizada de forma aleatória a seleção de moradores.

Foram visitados 4.800 domicílios e, após a seleção do domicílio, utilizou-se a tabela estendida de Kish (KISH, 1965) como método de seleção aleatória dos 1.032 participantes para a pesquisa. Após esse primeiro encontro, os participantes foram convidados a comparecerem a Unidade de Atenção Primária à Saúde do respectivo bairro, para que assim pudessem ser realizadas as medidas antropométricas. Nesse segundo momento compareceram 521 participantes. Este processo de amostragem gerou pesos amostrais, posteriormente calibrados para dados faltantes dos principais indicadores. O tamanho da amostra forneceu estimativas de prevalência com erro amostral de cinco pontos percentuais, para cima ou para baixo, com nível de confiança de 95%.

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, com residência permanente em domicílios particulares e que concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Não foram incluídos indivíduos com transtornos que dificultassem a obtenção das informações, gestantes ou puérperas.

Em um primeiro encontro, cada participante respondeu a um questionário semiestruturado composto

por 80 perguntas. Esse instrumento foi adaptado do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico/Vigitel (VIGITEL BRASIL, 2017). Com base no autorrelato, foram obtidos dados sociodemográficos e clínicos, além de informações referentes ao estilo de vida. O nível de atividade física foi descrito conforme classificação do International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (CRAIG et al., 2003), ou seja, atividade física de intensidade leve, moderada ou vigorosa na última semana.

Para avaliação do estado nutricional, seja por autorrelato de peso e altura ou por medição de ambos, foi utilizado o índice de massa corporal, calculado pelo peso em quilos dividido pelo quadrado da altura em metros, sendo considerado com sobrepeso indivíduos com valores de IMC iguais ou superiores a 25 kg/m² e com obesidade, valores superiores a 30 kg/m² (WHO, 2003).

Em um segundo encontro, realizado na UAPS de origem do entrevistado, foi realizada a coleta, por profissionais de saúde, de dados antropométricos, utilizando-se aparelhos calibrados e específicos para as medidas. Foram obtidos dados referentes a peso corporal, estatura e circunferência abdominal, sendo esta última medida no maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca (ABESO, 2016). Foram adotadas as recomendações da OMS (WHO, 1998) para a classificação da circunferência abdominal, de acordo com o risco para complicações metabólicas.

Foi considerado risco aumentado, valores ≥ 94 cm, no sexo masculino e ≥ 80 cm, no sexo feminino e risco muito aumentado, valores ≥ 102 cm, em homens e ≥ 88 cm, em mulheres.

O estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG, APQ 00054-13), tendo sido autorizado pela Secretaria Municipal de Saúde de Juiz de Fora/MG e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob o nº 133.399. Os dados coletados foram armazenados na plataforma RedCap®, com posterior análise por meio do software Stata® versão 13.1. Variáveis categóricas e quantitativas foram analisadas descritivamente, em estratos, sendo os resultados apresentados como média e desvio padrão ou em porcentagens. Utilizou-se o teste do Qui-quadrado para analisar a significância estatística das amostras, sendo considerado como nível de significância o valor de 0,05, para comparação entre os grupos.

Em relação ao autorrelato sobre condições crônicas de saúde, 27,6% dos indivíduos relataram diagnóstico médico prévio de hipertensão arterial (HAS) e 8,5% fizeram referência ao diagnóstico de diabetes mellitus (DM).

Ao se avaliar o estilo de vida, conforme classificação pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), a não realização de qualquer atividade física de intensidade leve, moderada e vigorosa na última semana foi descrita por 29,8%, 75,8% e 83,4% dos participantes respectivamente.

Tabela 1: Características sociodemográficas dos participantes

Variáveis sociodemográficas	N	%
Sexo (n=1.032)		
Masculino	300	46,8
Feminino	737	53,5
Faixa etária (n=1.032)		
18-30 anos	202	32,3
31-40 anos	187	21,1
41-50 anos	246	21,3
51-60 anos	293	17,9
60-65 anos	103	7,4
Cor da pele (n=1.032)		
Branca	494	46,3
Negra	182	17,5
Parda/ morena	333	33,7
Amarela (ascendência oriental)	12	1,4
Vermelha (ascendência indígena)	0	0
Não sabem/ Não quiseram informar	11	1,1
Anos de escolaridade (n=740)		
0 a 4 anos	151	13,8
5 a 8 anos	158	19,4
9 a 11 anos	240	36,7
Acima de 12 anos	191	30,1

Em relação ao estado nutricional dos indivíduos, com base no autorrelato, observou-se que 58,7% da população se encontravam com excesso de peso. As medidas antropométricas realizadas pelos profissionais de saúde, por sua vez, levaram à prevalência de excesso de peso de 66,0% na população avaliada. Vale lembrar que, em relação ao IMC autorreferido, houve 17% de dados faltantes, em decorrência das perguntas sobre o valor do peso e da altura oferecerem como opção de resposta "não sei/não lembro",

o que impossibilitou o cálculo e, conseqüentemente, a classificação nutricional dos participantes.

Ao se comparar o estado nutricional apenas dos indivíduos que responderam o questionário e depois compareceram para a medição antropométrica, é possível ver que houve discordância nas categorias de sobrepeso e obesidade, com prevalências superiores nas avaliações das medidas antropométricas pelos profissionais de saúde (Figura 1).

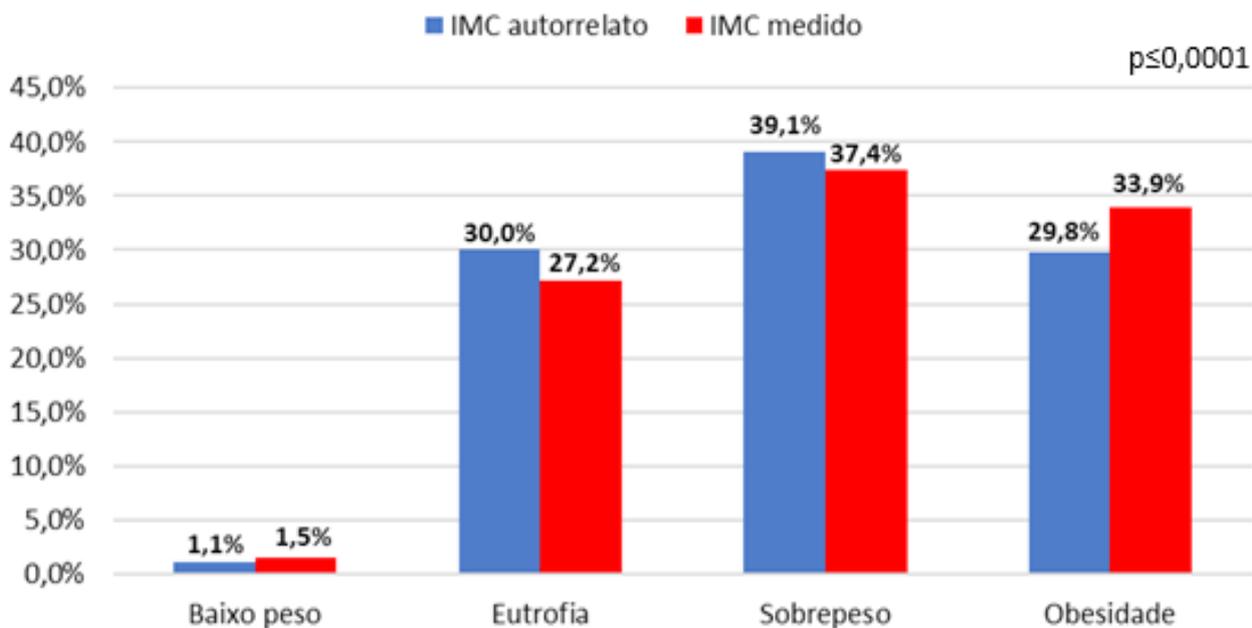


Figura 1: Comparação do estado nutricional dos indivíduos que responderam ao autorrelato e compareceram para as medições antropométricas. Frequências comparadas pelo test do Qui-quadrado

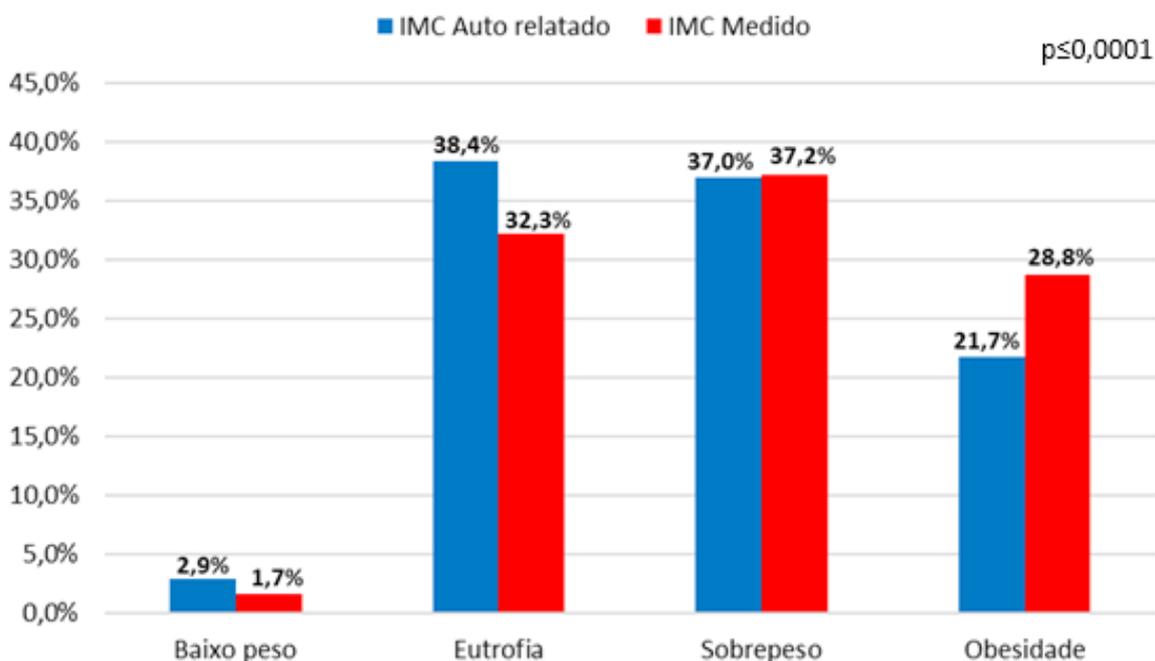


Figura 2: Estado nutricional dos participantes baseado em autorrelato e na mensuração por profissionais de saúde. Frequências comparadas pelo test do Qui-quadrado

Essa percepção errônea da classificação nutricional impacta diretamente nas estimativas de prevalência, pois é possível perceber que o número de casos de obesidade foi 7,1% maior nas estimativas, ao mesmo tempo em que o número de indivíduos classificados como eutróficos foi 6,1% menor, quando se compara os dados dos participantes baseados no autorrelato (N=1032) com aqueles obtidos a partir de dados mensurados pelos profissionais de saúde (N=521) (Figura 2).

Ao se avaliar a possível relação entre as variáveis sociodemográficas analisadas e a percepção equivocada do IMC, apenas a escolaridade foi diferente, pois indivíduos com melhor escolaridade apresentavam melhor autopercepção sobre o peso corporal (52,5% (0 a 4 anos de escolaridade) vs 81,3% (12 ou mais anos de escolaridade), $p=0,0037$).

Com base na medida da circunferência abdominal, observou-se que apenas 24,0% dos indivíduos avaliados não apresentavam aumento do risco cardiovascular, enquanto que 57,1% tinham risco aumentado e 18,9% possuíam risco muito aumentado, segundo os critérios estabelecidos pela OMS (WHO, 1998).

DISCUSSÃO

Em inquérito domiciliar realizado em cidade de grande porte da região sudeste do Brasil observou-se elevada prevalência de condições crônicas de saúde, cuja etiopatogenia está relacionada à presença de obesidade. Paralelamente, foi detectada a percepção errônea do estado nutricional por parcela da população estudada.

No presente estudo, observou-se grande número de indivíduos (27%) com diagnóstico de HAS. Os dados, embora sejam semelhantes à literatura mundial, se mostram superiores àqueles da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 (PNS, 2015), na qual se observou prevalência de 21,4%, em amostra representativa da população brasileira. Da mesma forma, na população do presente estudo, a prevalência de DM foi superior à estimativa nacional de 6,2%, da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 (GUARIGUATA et al., 2014). Em contrapartida, de acordo com a Internacional Diabetes Federation (IDF, 2017), em 2017, a prevalência de DM na população adulta brasileira foi de 8,1%, corroborando dados do presente estudo. Tais achados ajudam a confirmar o fato de que o número de casos de DM tem mostrado crescimento nos últimos anos e que as estimativas recentes superam projeções feitas anteriormente (GUARIGUATA et al., 2014). De forma semelhante, estimativas sugerem aumento na prevalência de HAS em nível mundial (MILLS et al., 2016). Merece destaque ainda o fato de que a população avaliada era relativamente jovem, com 57,9% dos entrevistados com idade inferior a 50 anos.

Por outro lado, conforme dados do VIGITEL (VIGITEL BRASIL 2017), divulgados pelo Ministério da Saúde em junho de 2018, é possível perceber que a cidade de Juiz de

Fora mantém prevalências de algumas condições crônicas de saúde bastante semelhantes àquelas observadas no Brasil e na capital de Minas Gerais. Todavia, algumas condições, tais como obesidade e sobrepeso, apresentaram prevalências mais elevadas em Juiz de Fora, o que pode se refletir na piora gradativa da condição de saúde da população da cidade.

Quanto à autorrelato do estado nutricional, a percepção incorreta dos indivíduos sobre seu peso pode ter consequências desastrosas em longo prazo. Aqueles que se julgavam eutróficos, ou seja, que subestimavam seu peso real estariam expostos ao risco aumentado para o desenvolvimento de condições de saúde associadas à obesidade, tais como o DM e a HAS.

A percepção equivocada do peso atual tem sido objeto de estudo por diversos autores (STOMMEL; SCHOENBORN, 2009; MUELLER et al., 2014; GARDNER, 2014; SMALLEY; WARREN; MORRISSEY, 2017). Dados de Bhanji et al. (2011) mostram que, entre os indivíduos com obesidade, a maioria (73%) não se considerava obesa, embora metade deles acreditasse estar acima do peso. Do mesmo modo, entre os participantes com sobrepeso, metade também não se considerava acima do peso. De forma semelhante, estudo realizado em uma amostra de adolescentes representativa da população dos EUA mostrou que a maioria (77%) dos indivíduos com excesso de peso e quase metade (43%) daqueles com obesidade percebiam de forma incorreta sua classificação nutricional (SARAFRAZI et al., 2014). Outros estudos também chamam a atenção para a escassez de informação quanto à autopercepção equivocada do peso corporal e apontam para a importância de se investir em atendimentos em saúde voltados para intervenções precoces e mais efetivas (MUELLER et al., 2014; EASTON; STEPHENS; SICILIA, 2017; SMALLEY; WARREN; MORRISSEY, 2017).

Além disso, a autopercepção do estado nutricional guarda relação com a prática de cuidados dedicados a melhorar o estado de saúde de determinado indivíduo. Dados da literatura mostram que a percepção correta do peso corporal está fortemente associada a esforços para perda de peso e manutenção de um estilo de vida saudável (SALEEM et al., 2013). Em contrapartida, conforme dados de Skinner et al. (2008) e Jones et al. (2010), aqueles que apresentavam percepção equivocada do peso corporal, demonstravam menos preocupação em relação aos hábitos de vida. Corroborando estas informações, no presente estudo, observou-se nível insuficiente de atividade física em grande parcela da população avaliada, embora sem atingir diferença significativa estatística em relação à percepção equivocada no IMC.

O presente estudo apresenta limitações como o possível viés decorrente de existir, na ferramenta de avaliação, a opção de declinar a resposta à pergunta referente ao peso e a altura autorrelatados. Além disso, não foi possível obter informação sobre o nível socioeconômico do participante, fator significativo nesse tipo de estudo, pela possibilidade

referida na literatura quanto à possível associação entre esse dado e a autopercepção de medidas antropométricas (SCHIEMAN; PUDROVSKA; ECCLES, 2007; SIVALINGAM et al., 2011).

CONCLUSÃO

O excesso de peso representa uma das principais causas evitáveis de morte na maioria dos países, principalmente naqueles com maior índice de desenvolvimento e, como consequência, tem sido proposto o monitoramento das taxas de obesidade/sobrepeso com base em autorrelato, o que pode contribuir para a redução do custo relacionado a grandes estudos populacionais. Todavia, com base nos achados do presente estudo, a autopercepção do excesso de peso pode não ser adequada como ferramenta para avaliação de populações em risco para obesidade/sobrepeso. Entretanto, essa informação pode subsidiar trabalhos individualizados de prevenção em saúde e permitir a conscientização da população sobre o risco para CCS.

A situação de saúde descrita na população do presente estudo pode ser considerada um reflexo da realidade de muitas cidades brasileiras e até mesmo de outros países, reforçando a necessidade de medidas educativas e preventivas voltadas para a abordagem dos casos de excesso de peso e, conseqüentemente, das condições crônicas de saúde.

Agência de Fomento

Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais – FAPEMIG (APQ 00054-13).

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver quaisquer conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

ABESO – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**. 4. ed. São Paulo. 2016.

APPEL, L. J. et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. **New England Journal of Medicine**. v. 365, n. 21, p. 1959-1968, nov. 2011.

BEAGLEHOLE, R. et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. **The Lancet**. v. 377, n. 9775, p. 1438-1447, abr. 2011.

BHANJI, S. et al. Underestimation of weight and its associated factors among overweight and obese adults in Pakistan: a cross sectional study. **BMC Public Health**. v. 11, n. 1, p. 363, mai. 2011.

BURKE, M. A.; HEILAND, F. W.; NADLER, C. M. From "overweight" to "about right": evidence of a generational shift in body weight norms. **Obesity**. v. 18, n. 6, p. 1226-1234, set. 2010.

CRAIG, C. L. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Medicine and science in sports and exercise**. v. 35, n. 8, p. 1381-1395, ago. 2003.

DIETZ, W. H. et al. Management of obesity: improvement of health-care training and systems for prevention and care. **The Lancet**. v. 385, n. 9986, p. 2521-2533, jun. 2015.

EASTON, J. F.; STEPHENS, C. R.; SICILIA, H. R. The effect of a medical opinion on self-perceptions of weight for Mexican adults: perception of change and cognitive biases. **BMC Obesity**. v. 4, n. 1, p. 16, mai. 2017.

FLEGAL, K. M. et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. **Jama**. v. 309, n. 1, p. 71-82, jan. 2013.

GARDNER, R. M. Weight status and the perception of body image in men. **Psychology Research and Behavior Management**. v. 7, p. 175, jul. 2014.

GUARIGUATA, L. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes Research and Clinical Practice**. v. 103, n. 2, p. 137-149, fev. 2014.

IBGE (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 2010. Censo Demográfico: Brasil, 2010. Rio de Janeiro: IBGE. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1> Acesso em 18/11/2014.

IDF (International Diabetes Federation). **Diabetes Atlas** [Internet]. 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Disponível em: <http://diabetesatlas.org/> Acesso em 15/01/2018.

ISER, B. P. M. et al. Fatores de risco e proteção para doenças crônicas não transmissíveis obtidos por inquérito telefônico – Vigitel Brasil – 2009. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 14 (Supl.1), p. 90-102, set. 2011.

JONES, M. et al. Psychological and behavioral correlates of excess weight: misperception of obese status among persons with Class II obesity. **International Journal of Eating Disorders**. v. 43, n. 7, p. 628-632, nov. 2010.

KISH, L. **Survey Sampling**. New York: John Wiley & Sons, 1965. 643 p.

MILLS, K. T. et al. Global Disparities of hypertension prevalence and control/clinical perspective: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. **Circulation**. v. 134, n. 6, p. 441-450, ago. 2016.

- MOGRE, V.; ALEYIRA, S.; NYABA, R. Misperception of weight status and associated factors among undergraduate students. **Obesity Research & Clinical Practice**. v. 9, n. 5, p. 466-474, set-out. 2015.
- MOORE, S. E.; HARRIS, C.; WIMBERLY, Y. Perception of weight and threat to health. **Journal of the National Medical Association**. v. 102, n. 2, p. 119, fev. 2010.
- MUELLER, K. G. et al. Self-perceived vs actual and desired weight and body mass index in adult ambulatory general internal medicine patients: a cross sectional study. **BMC Obesity**. v. 1, n. 1, p. 26, dez. 2014.
- PNS. Pesquisa Nacional de Saúde: 2013: Ciclos de vida: Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2015.
- POST, R. E. et al. The influence of physician acknowledgment of patients' weight status on patient perceptions of overweight and obesity in the United States. **Archives of Internal Medicine**. v. 171, n. 4, p. 316-321, fev. 2011.
- SALEEM, M. D. et al. Weight misperception amongst youth of a developing country: Pakistan-a cross-sectional study. **BMC Public Health**. v. 13, n. 1, p. 707, ago. 2013.
- SARAFRAZI, N. et al. Perception of weight status in US children and adolescents aged 8-15 years, 2005-2012. NCHS Data Brief. Number 158. **Centers for Disease Control and Prevention**. 2014.
- SCHIEMAN, S.; PUDROVSKA, T.; ECCLES, R. Perceptions of body weight among older adults: analyses of the intersection of gender, race, and socioeconomic status. **The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences**, v. 62, n. 6, p. S415-S423, nov. 2007.
- SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**. v. 377, p. 1949-1961, jun. 2011.
- SIVALINGAM, S. K. et al. Ethnic differences in the self-recognition of obesity and obesity-related comorbidities: a cross-sectional analysis. **Journal of General Internal Medicine**, v. 26, n. 6, p. 616-620, jun. 2011.
- SKINNER, A. C. et al. Accuracy of perceptions of overweight and relation to self-care behaviors among adolescents with type 2 diabetes and their parents. **Diabetes Care**. v. 31, n. 2, p. 227-229, fev. 2008.
- SMALLEY, K. B.; WARREN, J. C.; MORRISSEY, M. B. D. Discrepancy between actual and perceived weight status in rural patients: variations by race and gender. **Journal of Health Care for the Poor and Underserved**, v. 28, n. 1, p. 514, fev. 2017.
- STOMMEL, M.; SCHOENBORN, C. A. Accuracy and usefulness of BMI measures based on self-reported weight and height: findings from the NHANES & NHIS 2001-2006. **BMC Public Health**. v. 9, n. 1, p. 421, nov. 2009.
- VIGITEL BRASIL 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. - Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf . Acesso em 06/08/2018.
- WHO (World Health Organization). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1998. Disponível em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854> . Acesso em 21/05/2018.
- WHO (World Health Organization). Diet, nutrition and the prevention chronic diseases. Geneva, 2003. Disponível em https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_916/en/ . Acesso em 23/05/20

Farmácia

A Faculdade de Farmácia (FF) conta com mais de 100 anos de história. Atualmente, possui dois programas de pós-graduação *Stricto sensu*: Mestrado Profissional em Ciência e Tecnologia de Leite e Derivados em parceria com a Embrapa e a Epamig e Mestrado Acadêmico em Ciências Farmacêuticas; além de três cursos de pós-graduação *Lato sensu*: Controle de Qualidade de Medicamentos, Cosméticos e Correlatos; Análises Clínicas e Gestão da Assistência Farmacêutica. Com o HU-UFJF, tem participação efetiva nos programas de residência nas áreas de Análises Clínicas, Farmácia e Multiprofissional em Saúde. A implantação do Centro de Pesquisas Farmacêuticas vai impulsionar o desenvolvimento científico da Faculdade.

Na extensão, a FF presta serviços à comunidade, por meio dos Laboratórios de Análises Clínicas HU/CAS, do Laboratório de Análises de Alimentos e Águas (LAAA) e das duas unidades da Farmácia Universitária, situadas uma no campus e outra no centro da cidade. Os acadêmicos também podem atuar na empresa júnior Ecofarma, que possibilita o exercício do empreendedorismo.



mkt@coresolucoes.com.br

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Campus Universitário – Faculdade de Farmácia
Bairro Martelos – Juiz de Fora – MG CEP: 36036-300

E-mail: diretoria.farmacia@ufff.edu.br

Site: www.ufff.br/farmacia

Telefone: (32) 2102-3802

Compulsão alimentar periódica: aspecto negligenciado na abordagem de pacientes com síndrome metabólica



Binge eating: a neglected element in the approach to patients with metabolic syndrome

Cláudia Rocha Franco¹
Mônica Barros Costa²
Rogério Baumgratz de Paula²
Alfredo Chaoubah³
Fernando A. Basile Colugnati⁴
Danielle Guedes Andrade
Ezequiel²

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil.

² Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.

³ Departamento de Estatística – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.

⁴ Departamento de Internato – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.

✉ **Cláudia Franco**
Rua: Eduardo Sathler, nº 570 – Condomínio Alto dos Pinheiros São Pedro
CEP: 36.035-720
Juiz de Fora, JF
✉ claudiasathlerfranco@hotmail.com

Submetido: 05/12/2018
Aceito: 19/02/2019

RESUMO

Introdução: obesidade, um dos principais componentes da síndrome metabólica frequentemente associa-se à compulsão alimentar periódica. **Objetivo:** o objetivo do presente estudo foi avaliar a presença da compulsão alimentar periódica em mulheres com síndrome metabólica e a possível associação com parâmetros sociodemográficos, clínicos e comportamentais. **Material e métodos:** estudo transversal com 124 indivíduos com síndrome metabólica, divididos de acordo com presença ou ausência da compulsão alimentar periódica, classificados pela Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP). Quantificamos peso, altura, circunferência da cintura e pressão arterial. Avaliamos parâmetros comportamentais: nível de atividade física, consumo de álcool, imagem corporal, sintomas depressivos e qualidade de vida (SF-36). A avaliação laboratorial incluiu glicose, insulina, hormônio tiroestimulante, perfil lipídico e função renal. Os grupos foram comparados pelos testes Qui Quadrado e t de Student. **Resultados:** a média de idade das participantes foi 41±10,9 anos e a totalidade da amostra apresentava obesidade abdominal, com média da circunferência da cintura de 110±11,0 cm, 70% eram hipertensas, com média de pressão arterial sistólica de 133±13,0 mmHg e pressão arterial diastólica de 89±11,0 mmHg. Além disso, 95% eram sedentárias, 7% eram fumantes, 12% faziam uso nocivo do álcool, 98% declararam insatisfação com a imagem corporal e 62% apresentavam depressão. Observou-se presença de compulsão alimentar periódica em 57% das mulheres avaliadas. Os pacientes com compulsão alimentar periódica eram mais jovens (20 a 39 anos) (53,5% vs. 30,2%; p=0,010) e tinham pior qualidade de vida (93,6± 19,6 vs. 104,3± 19,8; p=0,039). Quanto aos parâmetros laboratoriais, não foi observada diferença significativa entre os grupos. **Conclusão:** a presença de compulsão alimentar periódica foi achado frequente em mulheres mais jovens com síndrome metabólica, associada com pior qualidade de vida. Estes achados alertam para a importância do rastreamento da compulsão alimentar periódica em indivíduos com síndrome metabólica para contribuir para manejo clínico mais adequado desta população.

Palavras-chave: obesidade, síndrome metabólica, transtorno da compulsão alimentar

ABSTRACT

Introduction: obesity, one of the main components of metabolic syndrome, is frequently associated with binge eating. **Objective:** the aim of this study was to evaluate the occurrence of binge eating in women with metabolic syndrome and its possible association with sociodemographic, clinical, and behavioral parameters. **Material and methods:** a cross-sectional study with 124 individuals with metabolic syndrome, divided according to the presence or absence of binge eating, based on the criteria of the Binge Eating Scale (BES). We quantified weight, height, waist circumference, and office blood pressure. We evaluated behavioral parameters: level of physical activity, alcohol consumption, body image, depressive symptoms, and quality of life (SF-36). Laboratory evaluation included glucose, insulin, thyroid stimulating hormone, lipid profile, and renal function. The groups were compared by Chi-square and student t tests. **Results:** the mean age of the participants was 41±10.9 years and the entire cohort presented abdominal obesity, with an average waist circumference of 110±11.0 cm, while 70% of the individuals were hypertensive, with an overall mean systolic and diastolic blood pressure of 133±13.0 mmHg and 89±11.0 mmHg, respectively. In addition, 95% were sedentary, 7% were smokers, 12% abused alcohol, 98% declared dissatisfaction with body image, and 62% had depression. We observed the occurrence of binge eating in 57% of the women evaluated. The patients with binge eating were younger (20 to 39 years) (53,5% vs. 30,2%; p=0.010) and had worse quality of life (93,6± 19,6 vs. 104,3± 19,8; p=0.039). Regarding laboratory parameters, there were no significant differences between the groups. **Conclusion:** the occurrence of binge eating was a frequent finding in younger women with metabolic syndrome associated with worse quality of life. These findings alert to the importance of binge eating tracking in individuals with metabolic syndrome to contribute for a more appropriated clinical management of this population.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, binge-eating disorder



INTRODUÇÃO

Na atualidade, a obesidade representa a desordem nutricional mais comum em diferentes populações, com consequentes efeitos clínicos, psicossociais e econômicos (CHAN, WOO, 2010; WILDING, 2011). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a prevalência de obesidade apresentou aumento significativo nos últimos anos (WHO, 2016) com projeção de que, em 2030, 2,16 bilhões de adultos terão excesso de peso e 1,12 bilhões serão obesos (KASTORINI et al., 2011).

O excesso de peso corporal é importante fator de risco para várias doenças crônicas, como diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, alguns tipos de câncer além de várias desordens psicopatológicas (WHO, 2016; SILVA, MAIA, 2011) tais como redução da qualidade de vida e respostas emocionais inadequadas, além de baixa estima, prejuízo da autoimagem, isolamento social, discriminação social e depressão (SILVA, MAIA, 2011).

De etiologia complexa e multifatorial, a obesidade reflete um desequilíbrio do balanço energético, envolvendo a interação entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais (HILL et al., 2012). Recentemente, outros fatores têm sido descritos no modelo fisiopatológico alternativo dentre eles, a duração e a qualidade do sono, a microbiota intestinal, o estresse e a qualidade da dieta (DiBAISE et al., 2008; LUDWIG, FRIEDMAN, 2014).

A maior oferta de alimentos industrializados aliada à participação da mídia como determinante do ambiente obesogênico (POPKINS et al., 2012) impõem ao indivíduo um conflito entre comer alimentos palatáveis de maneira compulsiva e manter a forma física magra ou esbelta, gerando ansiedade crescente, principalmente em indivíduos obesos. O conjunto destes fatores pode levar a transtornos alimentares e/ou comportamento obsessivo-compulsivo (OLIVEIRA, HUTZ, 2010), dentre eles a compulsão alimentar periódica (CAP) caracterizada por episódios de ingestão de grande quantidade de alimento, maior do que a maioria das pessoas consumiria em circunstâncias similares, acompanhados pela sensação de falta de controle durante o episódio (APA, 2013).

Apesar da frequente associação entre obesidade e CAP (HUDSON et al., 2010), poucos estudos avaliaram a relação entre comportamentos alimentares e SM. Acredita-se que a ingestão de grande quantidade de comida em curto período de tempo esteja associada à obesidade central, resistência à insulina, dislipidemia, achados frequentes na SM (KRAL et al., 2001; SAKURAI et al., 2012; HUDSON et al., 2010). Entretanto, pouco se sabe sobre a relação de outros comportamentos alimentares, como a CAP, e a SM. Deste modo, o conhecimento de novos fatores relacionados à CAP e

suas consequências, em indivíduos com SM poderá contribuir para o adequado manejo desta condição e facilitar a adesão ao tratamento.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a presença da CAP e possível associação com parâmetros sociodemográficos, clínicos e comportamentais em uma amostra de pacientes femininas com SM.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, com amostragem por conveniência, realizado no Ambulatório de Obesidade do Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (NIEPEN/UFJF), no período de março de 2014 a março de 2016. Os critérios de inclusão foram: sexo feminino, idade entre 20 e 59 anos, índice de massa corporal (IMC) entre 25,0 kg/m² e 39,9 kg/m², mínimo de cinco anos de escolaridade. O diagnóstico de SM obedeceu aos critérios para mulheres do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III modificado (NCEP-ATP III), definido como a combinação de pelo menos três dos cinco componentes: obesidade abdominal, caracterizada por circunferência da cintura >88 cm, triglicérides ≥150mg/dL, colesterol HDL <50mg/dL, diagnóstico de hipertensão ou pressão arterial ≥ 130/85 mmHg e glicemia de jejum ≥100mg/dL. Os critérios de não inclusão foram diabetes mellitus, doença renal crônica, disfunção tireoidiana não tratada, vigência de tratamento com o objetivo de perda de peso ou uso de fármacos que interferem no comportamento alimentar como antidepressivos, metformina, topiramato e sibutramina.

Todas as 143 pacientes de consultas incidentes, previamente agendadas no referido ambulatório, foram convidadas a participar do estudo. Destas, 19 não preencheram os critérios de inclusão, cinco por apresentarem IMC ≥ 40 kg/m², duas por diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, uma, por apresentar disfunção tireoidiana não tratada e as demais por não aceitarem participar do estudo. Após a avaliação de CAP 124 indivíduos foram divididos em dois grupos: Grupo 1: ausência de CAP (n=53) e Grupo 2: presença de CAP (n=71).

Do total de 124 pacientes avaliadas na primeira etapa, 61 concordaram em responder a todos os procedimentos do estudo resultando numa amostra final de 30 indivíduos no grupo de ausência de CAP (n=30) e 31 com presença de CAP (n=31). Na figura 1 é apresentado o fluxograma de seleção e distribuição da amostra.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o parecer nº 1.282.094 - CAAE: 48859115.6.0000.5133. Todas as participantes receberam os devidos esclarecimentos sobre os procedimentos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

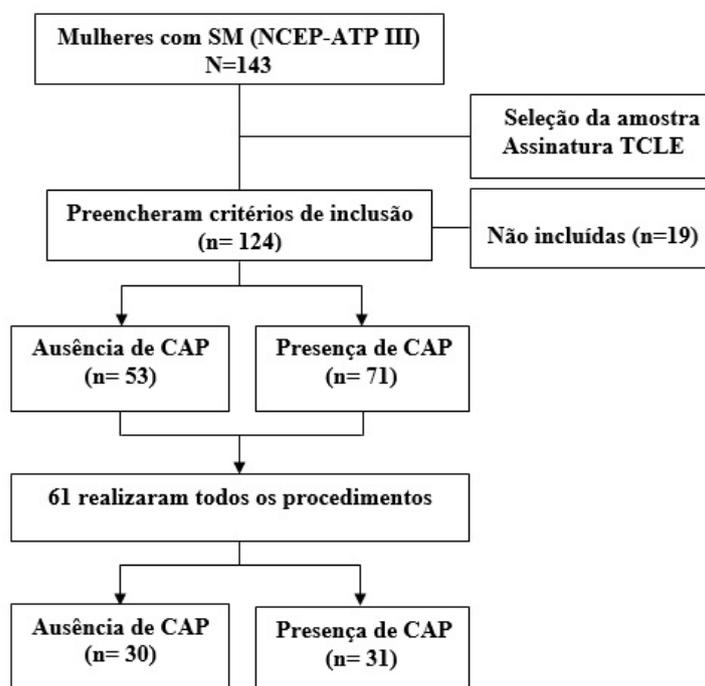


Figura 1: Fluxograma de seleção e distribuição da amostra do estudo

Variáveis estudadas

Foram colhidos os seguintes dados sociodemográficos e clínicos por entrevista semiestruturada: idade, cor, escolaridade, situação ocupacional atual, situação conjugal, tempo de obesidade, presença de tabagismo. Os valores de peso (quilogramas) e altura (centímetros) foram aferidos em balança digital constando de antropômetro vertical, com indivíduos usando roupas leves e sem sapatos. O IMC foi calculado dividindo o peso pela altura ao quadrado (Kg/m²). A circunferência da cintura (cm) foi medida a partir do ponto médio da linha entre a última costela e a crista ilíaca, após expiração, com a participante em posição ortostática (WHO, 1989). A pressão arterial (PA) de consultório foi obtida através de esfigmomanômetro e estetoscópio Tycos®, de acordo com as recomendações da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010). A participante manteve-se assentada e, após cinco minutos de repouso, foram aferidas duas medidas consecutivas da pressão arterial, ambas no braço direito, com um intervalo de dez minutos entre cada medição. Utilizou-se a média das duas medidas de peso, altura, circunferência da cintura e pressão arterial para análise.

Para o rastreamento da CAP foi utilizada versão validada para a língua portuguesa da Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP), instrumento autoaplicável, de rastreamento, quantificação e detecção da gravidade da CAP em indivíduos obesos. É uma escala Likert, composta por 16 itens e 62 afirmativas. Cada afirmativa corresponde a uma pontuação que varia de 0 (ausência) a 3 (gravidade

máxima), de aspectos afetivos e comportamentais associados à CAP. No presente estudo, foi adotado o escore de 17 como ponto de corte, considerando-se pontuações até 17 pontos, como ausência de CAP e acima de 17 pontos como presença de CAP (FREITAS et al., 2001).

Além disso, foram aplicados o Questionário de Atividade Física Habitual de BAECKE - versão brasileira, para avaliar a prática de atividade física habitual dos últimos 12 meses. É composto por 16 questões que abrangem três componentes: atividades físicas ocupacionais, exercícios físicos praticados durante o tempo de lazer e atividades físicas durante o tempo de lazer e atividades físicas de locomoção, excluindo exercícios físicos. Está estruturado de forma qualitativa em escala de likert, levando em conta o ponto de vista das pessoas em relação às suas atividades físicas, classificadas em três níveis de intensidade: leve, moderado e vigoroso. Para determinação do nível de atividade física na amostra do presente estudo, segundo o escore do Baecke, foram calculados os valores médios do escore total e, a posteriori, as participantes que apresentaram escore inferior à média foram classificadas como sedentárias e aquelas que apresentaram escore superior à média, como ativas (FLORINDO et al., 2003) e o Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) - versão brasileira, para avaliar o padrão de consumo de álcool e suas consequências, durante os últimos doze meses. De acordo com pontuação obtida a partir do somatório das opções assinaladas pela participante, identificam-se os diferentes padrões de consumo de álcool, desde "baixo

risco” ou “abstêmio” ao “risco” ou “provável dependência e suas consequências”, durante os últimos doze meses (BABOR et al., 2001).

Foram colhidos dos prontuários os seguintes dados laboratoriais, realizados nos últimos seis meses: glicose e insulina de jejum, para cálculo do Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR), perfil lipídico, TSH e cálculo da taxa de filtração glomerular, utilizando a fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (LEVEY et al., 2009).

A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey (SF-36). Trata-se de instrumento genérico multidimensional de avaliação da qualidade de vida, contendo 36 itens aglomerados, que geram pontuação em oito dimensões da qualidade de vida: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, limitação por aspectos emocionais e saúde mental. Este instrumento avalia os aspectos negativos referentes à doença como também aspectos positivos referentes ao bem-estar. Os dados são analisados a partir da transformação das respostas de cada domínio em escore numa escala de 0 (zero) a 100 (cem) resultando em um pior estado geral de saúde ou melhor estado de saúde (CICONELLI et al., 1999).

Avaliamos a autopercepção da imagem corporal pela Escala de Silhuetas (Stunkard’s Figure Ratings Scale, 1983) - versão brasileira, composta por um conjunto de nove figuras de silhuetas com variações em ordem de tamanho corporal, representadas através de um continuum desde a magreza (silhueta 1) até a obesidade (silhueta 9), com IMC variando de 12,5 kg/m² (figura 1) a 47,5 kg/m². A participante escolhe a silhueta que mais se assemelha à sua aparência corporal atual e à ideal. O grau de satisfação com a silhueta corporal é obtido pela subtração da pontuação entre a silhueta corporal ideal e a silhueta corporal atual. Se essa variação for igual a zero, as participantes são classificadas como satisfeitas e, se diferente de zero, como insatisfeitas. Assim, a diferença positiva sugere insatisfação pelo excesso de peso (desejo de diminuir o tamanho da silhueta) e a diferença negativa aponta para insatisfação pela magreza (desejo de aumentar a silhueta). De acordo com pontuação obtida a partir do somatório das opções assinaladas pela participante, classifica-se em satisfação ou insatisfação da mesma, com a sua imagem corporal. (SCAGLIUSI et al., 2006).

Para rastreamento de depressão, foi utilizado o Mini International Neuropsychiatric Interview 5.0 Plus (M.I.N.I.) - versão brasileira, com base em entrevista estruturada simples e breve, visando os principais transtornos psiquiátricos do eixo I do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - quarta edição (DSM IV) e do Código Internacional de

Doenças (CID-10), sessão A que se refere à Depressão – Episódio Depressivo Maior. O MINI é organizado em 19 módulos diagnósticos independentes. Para a maioria dos módulos, há de duas a quatro questões de entrada que exploram critérios obrigatórios, permitindo excluir o diagnóstico em caso de respostas negativas. Além disso, os algoritmos são integrados a estrutura do questionário, o que permite estabelecer ou excluir os diagnósticos ao longo da entrevista. A cotação das questões é administrada de forma dicotômica (SIM/NÃO), referente a concordar ou não com a ocorrência dos sintomas. A partir do somatório das respostas obtidas, a participante foi classificada como ausência ou a presença de depressão. (AMORIM, 2000).

Protocolo de estudo

O estudo foi dividido em duas etapas. Na primeira etapa do estudo, todas as participantes responderam a entrevista semiestruturada contemplando variáveis sociodemográficas. Posteriormente, foi aplicada a ECAP e os questionários de atividade física e consumo de álcool. Na segunda etapa, as participantes do estudo foram convidadas a responder os questionários relacionados à qualidade de vida, imagem corporal e depressão. Os dados laboratoriais foram colhidos dos prontuários.

Análises estatísticas

Os valores foram expressos por frequências absolutas e relativas, média e desvio padrão. Para avaliar a associação entre CAP e as diferentes variáveis, foram utilizados o teste Qui-quadrado, para variáveis categóricas e o teste t de Student, para as variáveis contínuas. A diferença dos resultados foi considerada estatisticamente significativa quando a probabilidade de erro foi inferior a 5% ($p < 0,05$). Os dados foram analisados utilizando-se o Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, versão 21.0.

RESULTADOS

Foram avaliadas 124 mulheres, com média de idade de $41 \pm 10,9$ anos e a maioria estava na faixa de 40-59 anos. Encontramos CAP em 57% da amostra. Sessenta e quatro por cento se declararam “não brancas”; 56% eram casadas ou em união estável; 59% não tinham ocupação formal e 60% relataram escolaridade igual ou superior a oito anos. Observou-se ainda que 95% das mulheres eram sedentárias, 7% eram tabagistas e 12% faziam uso nocivo do álcool. Deste grupo de variáveis, observou-se maior frequência da CAP na faixa etária entre 20 e 39 anos (53,5% vs. 30,2%; $p = 0,010$). Tabela 1.

Tabela 1: Características sociodemográficas e de estilo de vida relacionadas à ausência ou presença da compulsão alimentar periódica

Parâmetros	Ausência de CAP (n=53)	Presença de CAP (n=71)	Total Amostra (n=124)	p
Faixa etária (anos)				
20 a 39	30,2 (16)	53,5 (38)	43,5 (54)	0,010
40 a 59	69,8 (37)	46,5 (33)	56,5 (70)	
Cor da pele				
Não branca	60,4 (32)	66,2 (47)	63,7 (79)	0,505
Branca	39,6 (21)	33,8 (24)	36,3 (45)	
Situação conjugal				
Sem companheiro	50,9 (27)	39,4 (28)	44,4 (55)	0,202
Com companheiro	49,1 (26)	60,6 (43)	55,6 (69)	
Situação ocupacional				
Não trabalha	58,5 (31)	59,2 (42)	58,9 (73)	0,941
Trabalha	41,5 (22)	40,8 (29)	41,1 (51)	
Escolaridade (anos)				
≤ 8	43,4 (23)	36,6 (26)	39,5 (49)	0,445
> 8	56,6 (30)	63,4 (45)	60,5 (75)	
Tempo de obesidade				
≤ 5	41,5 (22)	35,2 (25)	37,9 (47)	0,475
> 5	58,5 (31)	64,8 (46)	62,1 (77)	
Tabagismo	7,5 (4)	7,0 (5)	7,3 (9)	0,915
Consumo de álcool				
Baixo risco ou abstinência	92,5 (49)	84,5 (60)	87,9 (109)	0,179
Risco ou provável dependência	7,5 (4)	15,5 (11)	12,1 (15)	
Atividade física				
Sedentário	98,1 (52)	93,0 (66)	95,2 (118)	0,186
Ativo	1,9 (1)	7,0 (5)	4,8 (6)	

CAP: compulsão alimentar periódica. Valores expressos em percentual, com valores absolutos entre parênteses. Os grupos com e sem CAP foram comparados pelo teste do Qui-Quadrado.

Na avaliação das características clínicas observou-se que a totalidade da amostra apresentou obesidade abdominal, com média da circunferência da cintura de 110±11,0 cm e 70% tinham diagnóstico de hipertensão arterial. A análise dos parâmetros laboratoriais, não evidenciou diferenças significativas entre os indivíduos com e sem CAP. Tabela 2.

Na avaliação das características comportamentais (n=61), observou-se que 98% dos indivíduos relataram insatisfação com a imagem corporal, todavia, não se evidenciou diferença entre os grupos. Com base no M.I.N.I., 62% das participantes com SM apresentaram depressão, sendo esta mais frequente no grupo com presença de CAP, entretanto sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,155). Na análise do SF-36, observou-se que o grupo com presença de CAP apresentou piores valores no escore total, quando comparados ao grupo com ausência de CAP (93,6 ±19,6 vs. 104,3 ±19,8; p=0,039) (Tabela 3).

Na avaliação dos diferentes domínios do SF-36, observou-se que as participantes do grupo com presença de CAP apresentaram as menores pontuações nos domínios vitalidade, saúde mental, aspectos sociais e capacidade funcional, quando comparadas às participantes do grupo com ausência de CAP. No entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com ou sem presença de CAP (Figura 2).

DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se elevada frequência de CAP em mulheres com SM, sendo evidenciada associação da compulsão alimentar periódica com faixa etária mais jovem e com pior qualidade de vida. Tais achados, aliados ao fato de que profissionais de saúde em geral, raramente pesquisam a presença de compulsão alimentar (HUDSON et al., 2010) apontam para a relevância da avaliação sistemática dos mesmos, inclusive em pacientes sem

Tabela 2: Características antropométricas, clínicas e laboratoriais relacionadas à ausência ou presença da compulsão alimentar periódica

Parâmetros	Ausência de CAP (n=53)	Presença de CAP (n=71)	p
CC (cm)	109,0 ±11,6	111,7 ±10,4	0,176
IMC (kg/m ²)	34,3 ±4,3	34,6 ±3,9	0,632
PAS (mmHg)	128,6 ±14,4	127,6 ±14,6	0,695
PAD (mmHg)	85,8 ±10,2	85,7 ±11,4	0,926
Glicose em jejum (mg/dL)	97,8 ±15,7	94,8 ±9,1	0,173
Colesterol total (mg/dL)	193,3 ±40,8	188,5 ±37,8	0,646
HDL-c (mg/dL)	44,7 ±9,4	46,4 ±11,5	0,414
LDL-c (mg/dL)	119,9 ±39,5	117,2 ±32,6	0,838
Triglicérides (mg/dL)	137,7 ±62,6	135,4 ±88,3	0,881
HOMA-IR	3,8 ±3,3	6,9 ±23,0	0,453
TSH (mUI/L)	2,6 ±2,1	3,3 ±4,0	0,399
TFGE (CPK-EPI) (mL/min/1.73m ²)	94,4 ±24,9	112,8 ±129,6	0,947

CC: circunferência da cintura; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. HDL: lipoproteína de Alta Densidade. LDL: lipoproteína de baixa densidade. HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance. TFGE: taxa de filtração glomerular estimada. CPK-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Valores expressos em média ±desvio padrão. Os grupos com e sem CAP foram comparados pelo Teste t Student.

Tabela 3: Características comportamentais relacionadas à ausência ou presença da compulsão alimentar periódica

	Ausência de CAP (n=30)	Presença de CAP (n=31)	p
Imagem corporal			
Satisfação	3,3 (1)	0,0 (0)	0,305
Insatisfação	96,7 (29)	100,0 (31)	
Episódio depressivo maior			
Ausência de depressão	46,7 (14)	29,0 (9)	0,155
Presença de depressão	53,3 (16)	71,0 (22)	
Qualidade de vida	104,3 ±19,8	93,6 ±19,6	0,039

Valores expressos em percentual para as variáveis categóricas e média ±desvio padrão para as variáveis nominais. Os grupos com e sem CAP foram comparados pelo Teste t Student ou Qui-Quadrado.

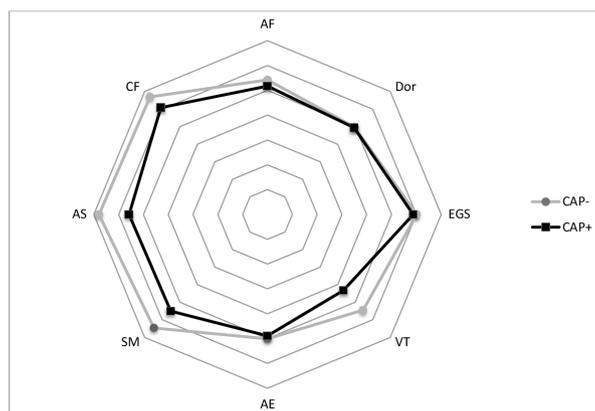


Figura 2: Gráfico radar representando de forma abrangente, as pontuações obtidas nos diferentes domínios do SF-36. Domínios: AF: aspecto físico; EGS: estado geral de saúde; VT: vitalidade; AE: aspecto emocional; SM: saúde mental; AS: aspecto social; CF: capacidade funcional. CAP-: ausência de compulsão alimentar periódica; CAP+: presença de compulsão alimentar periódica.

queixas relacionadas.

A prevalência de compulsão alimentar na população geral varia entre 1,5 a 5%, e pode ser muito mais frequente entre indivíduos obesos. Em estudo multicêntrico norte-americano, que incluiu indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 17 e 65 anos, a prevalência de episódios de compulsão alimentar foi de 46% no grupo de participantes em programas de controle de peso (SPITZER et al., 1992). De forma semelhante, estudo brasileiro que incluiu mulheres obesas participantes de programas de perda de peso, a frequência de compulsão alimentar foi de 43% (BORGES, 1998), achados sugestivos da associação da CAP com aumento da adiposidade corporal (DUCHESNE et al., 2007). A prevalência de CAP de 57% encontrada no nosso estudo foi mais elevada do que a descrita em grupos com características semelhantes.

Os transtornos de comportamento alimentar, bem como suas formas subclínicas ou parciais, são quadros psiquiátricos que afetam principalmente mulheres adultas jovens e adolescentes, e se associam a elevada morbimortalidade (ESPINDOLA, BLAY, 2006). No presente estudo, além da elevada frequência de CAP, observou-se associação significativa entre a presença de CAP em pacientes jovens. Da mesma forma, estudo multicêntrico brasileiro que avaliou 2.855 indivíduos observou maior prevalência de CAP em mulheres mais jovens, entre 18 a 40 anos de idade (SIQUEIRA et al., 2005).

Os episódios de compulsão alimentar geralmente têm início na infância e na adolescência, se associam à maior preocupação com a imagem corporal e conduzem à busca por dietas, que se inicia após o aparecimento dos ataques de comer (APPOLINÁRIO, CLAUDINO, 2000; FREITAS et al., 2008). Ou seja, em grande número de indivíduos, o início da compulsão alimentar precede o ganho de peso, sugerindo que esse seja um sintoma primário que leva à obesidade.

Paralelamente, a presença de CAP parece aumentar o tempo de obesidade (DUCHESNE et al., 2007). No nosso estudo, observou-se que 60% dos indivíduos com CAP apresentavam quadros mais prolongados de obesidade quando comparados a 40% daqueles com ausência de CAP. Ainda que não tenha sido evidenciada diferença significativa entre os grupos, sugere-se que a presença da compulsão alimentar possa influenciar negativamente na resposta terapêutica. Hudson et al. (2006) verificaram maior frequência de compulsão alimentar em indivíduos com obesidade quando comparados àqueles que perderam peso de forma bem-sucedida. Ou seja, a abordagem terapêutica da compulsão alimentar pode contribuir para o sucesso dos tratamentos que visem à perda de peso.

Outro achado relevante foi o elevado percentual de indivíduos obesos com depressão, entretanto não se observou diferença significativa entre os grupos com presença e ausência de CAP. Em estudo londrino de base populacional, com adultos jovens, Solmi et al. (2014) observaram que indivíduos com transtornos alimentares possuem maior chance de apresentar outros transtornos mentais, particularmente os transtornos de humor e

de ansiedade. No Brasil, estudo anterior realizado por Borges (1998) demonstrou elevados escores de sintomas depressivos em pacientes obesas com transtorno de compulsão alimentar (TCAP), sendo que 50% destas apresentaram depressão clínica, achado descrito em 17% das mulheres obesas sem TCAP.

Assim como a presença de depressão, o sedentarismo representa importante barreira ao sucesso do tratamento da obesidade. No presente estudo, a totalidade dos indivíduos era sedentária. Esse achado merece destaque do ponto de vista clínico, visto que, sobretudo em obesos, o sedentarismo favorece o início do ciclo que reduz a energia pessoal, aumenta o estresse, estimula a compensação alimentar e o consequente ganho de peso que termina por reduzir ainda mais a capacidade para a prática de atividade física (FOREYT; GOODRIK, 2001).

De acordo com Freitas et al. (2008), apesar do elevado percentual de sedentarismo, indivíduos obesos com compulsão alimentar, frequentemente se preocupam com a forma e o peso corporal e relatam imagem corporal negativa. No presente estudo, observou-se elevada frequência de insatisfação com a imagem corporal entre indivíduos com e sem a presença de CAP, achados que estão em concordância com dados de diferentes populações (APPOLINÁRIO; CLAUDINO, 2000; FREITAS et al., 2008).

Embora no presente estudo não tenha sido encontrada associação entre CAP e o uso do álcool, foi observado maior percentual de indivíduos com uso nocivo de álcool no grupo com presença de CAP (15,5%), taxa duas vezes maior, em relação ao grupo com ausência de CAP (7,5%). Segundo Hart et al. (2010), alcoolistas tendem a subestimar o volume consumido, dificultando a avaliação do consumo de álcool, o que possivelmente ocorreu no presente estudo, pelo constrangimento de algumas participantes em explicitarem o consumo de álcool. De acordo com a National Center on Addiction and Substance Abuse (2003), 35% dos indivíduos que fazem uso abusivo de álcool ou de substâncias ilícitas apresentam transtorno alimentar, quando comparados à população geral que mostrou uma taxa 9%. Aliás, diversos estudos apontam para a relação entre uso abusivo de álcool e transtornos alimentares (BECKER; GRILO, 2015; HARROP; MARLATT, 2010).

Em relação à qualidade de vida, observou-se que o grupo com presença CAP apresentou menores valores em relação ao escore total do SF-36, quando comparado àquele com ausência de CAP, destacando-se menores pontuações nos domínios vitalidade, saúde mental, aspectos sociais e capacidade funcional. Em concordância, outros estudos referem que indivíduos com transtornos alimentares são mais disfuncionais em diversos domínios do SF-36, tais como no aspecto mental e na saúde física (MOND et al., 2012).

Além da relação da CAP com aspectos emocionais, estudos anteriores têm apontado para a associação entre o comer compulsivo e a elevação da glicemia de jejum, da insulina e dos níveis séricos de lipídeos (ABRAHAM et al., 2014; BARNES et al., 2011; HUDSON et al., 2010). Todavia,

na amostra avaliada, não se observou diferença no perfil metabólico entre os indivíduos com SM, na presença ou ausência de CAP, achado semelhante ao estudo realizado em ambulatório de transtornos alimentares, no qual também não foi identificada diferença significativa entre os obesos com e sem TCAP (SILVA et al., 2015).

Dentre as limitações do presente estudo, o tamanho e o fato de ser a amostra composta exclusivamente por mulheres, impedem a extrapolação dos achados para outros grupos populacionais. Todavia, por se tratar de estudo de vida real, seu caráter exploratório e descritivo pode contribuir para estratégias de avaliação, monitoramento e tratamento dos obesos com SM. Outra limitação é o fato da ECAP ser um instrumento de rastreamento e não de diagnóstico. Além disso, a ausência de padronização de instrumentos e a não uniformidade de critérios de classificação constituem grandes desafios na identificação de episódios de compulsão alimentar, comprometendo a comparabilidade entre diferentes estudos e até mesmo a consistência dos achados. Entretanto, é um questionário de fácil análise, baixo custo e útil para investigar a ocorrência de CAP.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, a CAP foi um achado frequente em mulheres com SM, sendo observada associação da CAP com faixa etária mais jovem e pior qualidade de vida. Tais achados merecem destaque considerando o fato de que a compulsão alimentar pode ser um sintoma primário que leva ao ganho progressivo de peso e, potencialmente, à SM. Desta forma, espera-se que o presente estudo possa alertar a equipe de saúde quanto à importância do rastreamento da CAP em indivíduos com SM e contribuir para o adequado manejo clínico desta condição, de modo a proporcionar maior alcance de metas terapêuticas e melhor qualidade de vida para este grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, T. M. et al. Metabolic characterization of adults with binge eating in the general population: the Framingham Heart Study. **Obesity**, v. 22, n. 11, p. 2441-2449, nov. 2014.

APA. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition (DSM-V). **American Psychiatric Publishing**, Arlington, VA, 2013.

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 3, p. 106-115, sep. 2000.

APPOLINÁRIO, J. C.; CLAUDINO, A. M. Transtornos alimentares. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22 (supl. 2), p. 28-31, dec. 2000.

BABOR, T. F. et al. Cuestionario de identificación de los transtornos

debidos al consumo de alcohol: pautas para su utilización en atención primaria. **Organización Mundial de La Salud**, Ginebra, 2001.

BARNES, R. D. et al. Metabolic syndrome in obese patients with binge-eating of disorder in primary care clinics: a cross-sectional study. **The Primary Care Companion for CSN Disorder**, v. 13, n. 2, p. 1-7, mar. 2011.

BECKER, D. F.; GRILO, C. M. Comorbidity of mood and substance use disorders in patients with binge-eating disorder: associations with personality disorder and eating disorder pathology. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 79, n. 2, p. 159-164, aug. 2015.

BORGES, M. B. F. Estudo do transtorno da compulsão alimentar periódica em população de obesos e sua associação com depressão e alexitimia. 136 f. Dissertação (Mestrado em Psiquiatria), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1998.

CASA. The National Center on Addiction and Substance Abuse at Columbia University. Individuals with eating disorders up to 5 times likelier to abuse alcohol and illicit drugs. US. Apr. 2003. Disponível em: <<http://www.centeronaddiction.org/newsroom/press-releases/2003food-for-thought>> Acesso em: 04 abr.2016.

CHAN, R.; WOO, J. Prevention of overweight and obesity: how effective is the current public health approach. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 7, n. 3, p. 765-783, feb. 2010.

CICONELLI, R. M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida "Medical Outcomes Study 36 Item Short-Form Health Survey (SF-36)". **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 39, n. 3, p. 143-150, may./jun. 1999.

DiBAISE, J. K. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. **Mayo Clinics Proceedings**, v. 83, n. 4, p. 460-469, apr. 2008.

DUCHESNE, M. et al. Evidências sobre a terapia cognitivo-comportamental no tratamento de obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 29, n. 1, p. 80-92, apr. 2007.

ESPÍNDOLA, C. R.; BLAY, S. L. Bulimia e transtorno da compulsão alimentar periódica: revisão sistemática e metassíntese. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 28, n. 3, p. 265- 275, dec. 2006.

FOREYT, J. P.; GOODRICK, G. K. Dieting and weight loss: the energy perspective. **Nutrition Reviews**, v. 59, n. 1, p. 25- 26, parte 2, jan. 2001.

FREITAS, S. R. et al. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. 4, p. 215-220, dec. 2001.

FREITAS, S. R. et al. Prevalence of binge eating and associated factors in a brazilian probability sample of midlife women.

- International Journal of Eating Disorders**, v. 41, n. 5, p. 471-478, jul. 2008.
- FLORINDO, A. A.; LATORRE, M. R. D. O. Validation and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity in adult men. **Revista Brasileira de Medicina e Esporte**, v. 9, p. 129-135, may./jun. 2003.
- HARROP, N. E.; MARLATT, A. The comorbidity of substance use disorders and eating disorders in women: prevalence, etiology, and treatment. **Addictive Behaviors**, v. 35, n. 5, p. 392-398, may. 2010.
- HART, C. L. et al. The combined effect of smoking tobacco and drinking alcohol on cause-specific mortality: a 30 year cohort study. **BMC Public Health**, v. 10, p. 789-792, dec. 2010.
- HIILL, J. O. et al. Energy balance and obesity. **Circulation**, v. 126, n. 1, p. 126-132, jul. 2012.
- HUDSON, J. I. et al. Binge-eating disorder as a distinct familial phenotype in obese individuals. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 3, p. 313-319, mar. 2006.
- HUDSON, J. I. et al. Longitudinal study of the diagnosis of components of the metabolic syndrome in individuals with binge-eating disorder. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **Bethesda**, v. 91, n. 6, p. 1568-1573, jun. 2010.
- KASTORINI, C. M. et al. Adherence to the mediterranean diet in relation to acute coronary syndrome or stroke nonfatal events: a comparative analysis of a case/control study. **American Heart Journal**, v. 162, p. 717-724, oct. 2011.
- KRAL, J. G. et al. Metabolic correlates of eating behavior in severe obesity. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 25, n. 2, p. 258-264, feb. 2001.
- LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, n. 9, p. 604-612, may. 2009.
- LUDWIG, D. S.; FRIEDMAN, M. I. Increasing adiposity: consequence or cause of overeating? **JAMA**, v. 311, n. 21, p. 2167-2168, jun. 2014.
- MOND, J. M. et al. Quality of life impairment in a community sample of women with eating disorders. **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 46, n. 6, p. 561-568, jun. 2012.
- OLIVEIRA, L. L.; HUTZ, C. S. Transtornos alimentares: o papel dos aspectos culturais no mundo contemporâneo. **Psicologia em Estudo**, v. 15, n. 3, p. 575-582, sep. 2010.
- POPKIN, B. M.; ADAIR, L. S.; WEN, Ng. S. Now and then: the global nutrition transition: the pandemic of obesity in developing countries. **Nutrition Reviews**, Washington, v. 70, n. 1, p. 3-21, jan. 2012.
- SAKURAI, M. et al. Self-reported speed of eating and 7-year risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Metabolism Clinical and Experimental*, **Ishikawa**, v. 61, n. 11, p. 1566-1571, nov. 2012.
- SCAGLIUSI, F. B. et al. Concurrent and discriminant validity of the Stunkard's figure rating scale adapted into portuguese. **Appetite**, v. 47, n. 1, p. 77-82, jul. 2006.
- SILVA, H. G. V. et al. Características antropométricas e metabólicas em obesos com transtorno alimentar. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)**, Rio de Janeiro, v.14, p. 14-19, jul./sep. 2015.
- SILVA, S. S. P.; MAIA, A. C. Adversidade na infância, características psicológicas e problemas de saúde física: comparação entre obesos e não obesos. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 38, n. 5, p. 194-200, 2011.
- SIQUEIRA, K. S.; APPOLINÁRIO, J. C.; SICHERI, R. Relationship between binge-eating episodes and self-perception of body weight in a nonclinical sample of five brazilian cities. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 4, p. 290-294, dec. 2005.
- Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n. 1, p. 1-68, jan./mar. 2010.
- SOLMI, F. et al. Prevalence and correlates of disordered eating in a general population sample: the South East London Community Health (SELCoH) study. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 49, n. 8, p. 1335-1346, aug. 2014.
- SPITZER, R. L. et al. Binge Eating Disorder: a multisite field trial of the diagnostic criteria. **The International Journal of Eating Disorders**, v. 11, n. 3, p. 191-203, apr. 1992.
- WILDING, J. P. H. Pathophysiology and aetiology of obesity, **Medicine**, v. 39, n. 1, p. 6-10, jan. 2011.
- WHO. World Health Organization. Measuring obesity: classification and distribution of anthropometric data (Nutr. DU EUR/CP/National Food and Nutritional Institute 125). Apud in: LEAN, M.E.J., HAN, T. S.; MORRISON, C. E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **British Medical Journal (BMJ)**, v. 311, p. 158-161, jul. 1995. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/311/6998/158.long>. Acesso em 12 abr. 2016.
- WHO. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva, Jan. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em 12 abr. 2016.

Medicina

A Faculdade de Medicina da UFJF concluiu a construção de uma nova unidade, com ampla e moderna estrutura, para melhor acomodar seus alunos e oferecer novos recursos que beneficiem o aprendizado.

Desde os primeiros períodos do curso, através do seu processo de formação, permite que seus alunos exerçam atividades junto à comunidade, no Hospital Universitário e nas Unidades Básicas de Saúde da Prefeitura Municipal de Juiz de Fora e em várias cidades da Zona da Mata Mineira, com enfoque especial para a saúde pública, consolidando o Sistema Único de Saúde.

O Programa de Pós-Graduação em Saúde (PPoS) - Mestrado e Doutorado, é uma iniciativa da Faculdade de Medicina e está estruturado nos Núcleos de Pesquisa (NPs) multidisciplinares, onde são desenvolvidas investigações científicas referentes aos problemas da Saúde Brasileira no âmbito da UFJF.

A criação do Núcleo de Apoio Pedagógico, em 2002, tem permitido uma capacitação docente com a implementação de novos métodos pedagógicos e o desenvolvimento de ações na educação continuada e permanente dos médicos.

mkt@coresolucoes.com.br



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Campus Universitário – Faculdade de Medicina

Bairro Martelos – Juiz de Fora – MG CEP: 36036-300

E-mail: direcao.medicina@ufff.edu.br

Site: www.medicina.ufff.br

Telefone: (32) 2102-3845

Raquel Coronato Nunes¹,
 Ana Luiza Gomes de Moura²,
 Arthur Lawall Monteiro da Silva²,
 Gustavo Gusman Matias de
 Oliveira²,
 Luísa Artiaga Arteaga Malta²,
 Rodrigo O. Moreira^{2,3}

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ), Rio de Janeiro, RJ

² Faculdade de Medicina da Universidade Presidente Antônio Carlos (FAME/UNIPAC), Juiz de Fora, MG.

³ Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE), Rio de Janeiro, RJ

✉ **Rodrigo Moreira**
 Rua Álvaro Ramos 105 Apt 1008
 CEP: 22280-110
 Rio de Janeiro, RJ
 rom_br@yahoo.com

RESUMO

Introdução: A obesidade é um problema de saúde pública mundial. Além das diversas alterações metabólicas encontradas em indivíduos obesos, há evidências de alterações no sistema endócrino, como observado no metabolismo da vitamina D. **Objetivo:** Avaliar a frequência de deficiência de vitamina D em uma amostra de pacientes adultos com obesidade. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo transversal retrospectivo analisando 183 prontuários dos pacientes atendidos pela primeira vez buscando tratamento para obesidade. Após os fatores de exclusão, restaram 113 prontuários válidos. **Resultados:** O IMC variou de 30.1 a 77.1, com uma mediana de 44.5 kg/m². Trinta pacientes (26,55 %) tinham a Vitamina D abaixo de 20 ng/ml, sendo considerados com diagnóstico de Deficiência de Vitamina D. Nenhuma correlação foi encontrada entre os níveis de Vitamina D e os parâmetros antropométricos. Houve associação significativa estatística dos níveis de Vitamina D com colesterol total ($r=-0.26$; $p=0.0053$), LDL-colesterol ($r=-0.25$; $p=0.0071$), além de uma tendência à significância com os níveis de TGP ($r=0.16$; $p=0.088$). **Conclusão:** Houve uma elevada frequência de deficiência de vitamina D em pacientes obesos. Não houve correlação entre os níveis de vitamina D e os marcadores antropométricos, porém foi encontrada uma correlação inversa de vitamina D com níveis de colesterol total e LDL-colesterol, mostrando a relação com a dislipidemia. Também, houve uma tendência à significância com os níveis de TGP, o que provavelmente remete à esteatose hepática, comum em obesos.

Palavras-chave: obesidade, metabolismo, vitamina D, síndrome metabólica

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a global public health problem. In addition to the various metabolic alterations found in obese individuals, there is evidence of alterations in the endocrine system, as observed in vitamin D metabolism. **Objective:** To evaluate the frequency of vitamin D deficiency in a sample of adult patients with obesity. **Material and methods:** A retrospective cross-sectional study was carried out analyzing 183 medical charts of who seek treatment for obesity. After exclusion factors, there were 113 valid medical records. **Results:** The BMI ranged from 30.1 to 77.1, with a median of 44.5 kg / m². Thirty patients (26.55%) had Vitamin D below 20 ng/ml, being considered as vitamin D deficiency. No correlation was found between vitamin D and anthropometric parameters. There was a statistically significant association of hypovitaminosis D with total cholesterol ($r = -0.26$, $p = 0.0053$), LDL cholesterol ($r = -0.25$, $p = 0.0071$), and a trend towards significance with TGP levels ($r = 0.16$; $p = 0.088$). **Conclusion:** There was an increased frequency of vitamin D deficiency in obese individuals. There was no correlation between vitamin D levels and anthropometric markers, but an inverse correlation of vitamin D with total and LDL-cholesterol levels was found, showing the relation with dyslipidemia. Also, there was a trend toward significance with TGP levels, which probably refers to hepatic steatosis, common in obese patients.

Keywords: obesity, metabolism, vitamin D, metabolic syndrome

Submetido: 11/12/2018
 Aceito: 18/11/2018

INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública mundial. Atualmente, um número estimado de 1.46 bilhões de adultos no mundo estão acima do peso e 502 milhões de adultos são classificados como obesos (SWINBURN et al., 2011). Se hábitos e vida atuais forem mantidos, mais de 1 bilhão de adultos serão afetados pela obesidade e 2,7 bilhões serão acometidos por sobrepeso em 2025 (RAFIQ; JEPPESEN, 2018). No Brasil, a pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde em conjunto com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no ano de 2008 a 2009 evidenciou que, em um período de 35 anos, o percentual de obesidade aumentou 4 vezes em homens e 2 vezes em mulheres. Os últimos dados do do Ministério da Saúde que fazem parte da pesquisa de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico, realizados em 2016, mostram que em 10 anos a obesidade cresce 60% no Brasil.

A etiologia da obesidade é ampla. Hoje, sabe-se que diversos fatores são responsáveis pelo excesso de peso, atuando de maneira isolada ou em conjunto. Dentre eles, as causas genéticas, fatores ambientais, desequilíbrio energético, hábitos alimentares e sedentarismo (MOKDAD et al., 2000). Pessoas com excesso de gordura corporal aumentam o risco de ocorrência de hipertensão, síndrome metabólica, osteoartrite, diabetes, doença arterial coronariana e outras comorbidades (RAFIQ; JEPPESEN, 2018, VANLINT, 2013, GOODPASTER et al., 2005). É possível concluir, também, a estreita relação entre o avanço da idade a obesidade (OLMOS et al., 2018). A síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de fatores de riscos cardiovasculares, incluindo disfunção da regulação de glicose, triglicerídeos elevados e HDL baixo, hipertensão arterial e obesidade. Estando cada vez mais comprovada e estreita relação entre vitamina D e a síndrome metabólica e seus riscos (FU et al., 2016; FU et al., 2018; RHEE et al., 2013).

Além das diversas alterações metabólicas encontradas em indivíduos obesos, há evidências de alterações no sistema endócrino, como o observado no metabolismo da vitamina D (LUNG; NGUYEN, 2013). A vitamina D é um hormônio esteróide produzido na pele após exposição à radiação ultravioleta B (UVB), nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nm. O 7-dehidrocolesterol, presente na epiderme, é então convertido a pré-vitamina D₃ e depois a vitamina D₃ (colecalciferol) (CASTRO, 2011). Apesar da principal fonte de vitamina D ser a produção endógena a partir da exposição solar (80-90%), a vitamina D₃ pode ser obtida pela dieta em alimentos de origem animal e a vitamina D₂ (ergosterol) em alimentos de origem vegetal, como os fungos comestíveis (HOLICK, 2008). As vitaminas D₂ e D₃ sofrem hidroxilação no fígado

originando a 25(OH)D, que é a forma circulante mais abundante no organismo. No rim, ocorre uma nova hidroxilação, sob ação da enzima 1- α -hidroxilase, formando a 1- α ,25-diidroxi-vitamina D (1,25(OH)₂D ou calcitriol), que é a molécula metabolicamente ativa (NORMAN, 2008). Apesar do 1,25(OH)₂D ser o metabólito ativo, a avaliação da reserva de vitamina D de um indivíduo é realizada pela dosagem sérica de 25(OH) vitamina D.

A 1,25(OH)₂D através de mecanismo de feedback, faz a regulação dos níveis de paratormônio, agindo nas glândulas paratireóides (HOLICK, 2008). O paratormônio estimula a reabsorção óssea e liberação de cálcio na circulação. Além disso, age aumentando a reabsorção renal de cálcio e a absorção intestinal indiretamente (através da ativação da vitamina D₃). Portanto, a deficiência de vitamina D pode levar ao hiperparatireoidismo, que pode ter como consequência o enrijecimento dos vasos, aumentando os riscos cardiovasculares e a possibilidade de hipertensão arterial (AL-KHALIDI et al., 2017; AL-DAGHRI et al., 2018). A resposta fisiológica normal para a queda dos níveis séricos de 25(OH) vitamina D é um aumento da concentração de paratormônio (PTH). O paratormônio estimula a produção de 1,25(OH)₂D, que possui diversos efeitos no metabolismo ósseo (NORMAN, 2008).

Diversos estudos já demonstraram que existe uma relação inversa entre os níveis séricos de 25(OH) vitamina D e paratormônio em indivíduos que apresentam excesso de gordura corporal (GOLDNER et al., 2008). Adultos obesos tendem a apresentar baixos níveis de 25(OH) vitamina D, de 1,25(OH)₂D e altos índices de paratormônio (PARIKH et al., 2004).

O presente estudo tem por objetivo avaliar a frequência de deficiência de vitamina D em uma amostra de pacientes adultos com obesidade, além de avaliar a correlação entre o grau de obesidade e os níveis de vitamina D.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo através da análise dos prontuários dos pacientes atendidos pela primeira vez no ambulatório do Serviço de Obesidade, Transtornos Alimentares e Metabologia (SOTAM) do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE), no Rio de Janeiro, RJ. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. Por se tratar de um levantamento de prontuários, foi dispensada a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos e que apresentavam IMC (índice de massa corporal) maior ou igual a 30 Kg/m². Os critérios de exclusão foram pacientes com IMC menor que 30 Kg/m², ter realizado

cirurgia bariátrica anteriormente e estar em uso de reposição de vitamina D ou cálcio no momento da primeira consulta no ambulatório do GOTA.

Durante a primeira consulta clínica no SOTAM, todos os pacientes recebem um pedido de rotina laboratorial, no qual é incluído: 25 (OH) Vitamina D3, Cálcio Total, Cálcio Ionizado, Paratormônio, perfil lipídico e de função hepática. Todos os participantes tiveram o peso corporal (kg) e altura (m) medidos, sendo possível calcular o índice de massa corporal, definido pelo peso em kg dividido pela altura em metros quadrados. Esta é uma medida útil para avaliar o excesso de gordura corporal, sendo consensual admitir que, independentemente de sexo e idade, adultos com IMC igual ou superior a 30 kg/m² devem ser classificados como obesos. Além disso, os pacientes também tiveram avaliados a cintura (medida do ponto médio entre o último rebordo costal e a borda superior da crista ilíaca) e quadril (maior circunferência do quadril).

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), obesidade pode ser dividida em graus, sendo a obesidade grau 1 um IMC de 30-34,9 Kg/m², obesidade grau 2 de 35-39,9 Kg/m² e grau 3 quando IMC for maior ou igual a 40 Kg/m² (Ministério da Saúde).

Os critérios adotados para avaliar deficiência ou insuficiência de vitamina D são baseados nos níveis de 25(OH)D, sendo a deficiência quando níveis séricos < 20 ng/ml e níveis adequados > 30 ng/ml.

Os dados foram avaliados utilizando o programa GraphPadInStat 3.00 para Windows 95 (GraphPad Software, San Diego, California, USA). A comparação das médias entre os diferentes grupos foi realizada com o teste "t de student" para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. As análises de correlação foram realizadas com teste de Pearson para as variáveis paramétricas e de Spearman para as não paramétricas. Foram utilizados testes bicaudados em todas as análises. O limite de significância foi de 5%.

RESULTADOS

Foram avaliados os prontuários de 183 pacientes que procuraram atendimento no Serviço de Obesidade, Transtornos Alimentares e Metabologia (SOTAM). Trinta e quatro (34) prontuários não continham qualquer tipo de resultados laboratorial e não foram incluídos na análise. Um paciente tinha menos de 18 anos e um paciente tinha IMC abaixo de 30. Além disso, não havia dosagem da Vitamina D em outros 34 prontuários, deixando um total de 113 pacientes incluídos.

Em relação ao sexo, 22 indivíduos eram do sexo masculino (19,47 %) e 91 (80,53 %) do sexo feminino. A idade variou de 18 a 72 anos, com uma mediana de 39 anos. O IMC variou de 30.1 a 77.1, com uma mediana de 44.5 kg/m². A medida de cintura variou de 90 a 182

cm, com uma mediana de 121 cm enquanto que a média da RCQ foi de 0.92 ± 0.09. Vinte e cinco (22,12 %) dos pacientes tinham diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

Trinta pacientes (26,55 %) tinham a Vitamina D abaixo de 20 ng/ml, sendo considerados com diagnóstico de Deficiência de Vitamina D. Dos 113 pacientes, 11 (9,74 %) apresentavam obesidade grau I, 18 (15,92%) obesidade grau II e 84 (74,33%) possuíam obesidade grau III. A tabela 1 apresenta a prevalência de deficiência de vitamina D nos diferentes graus de obesidade.

A Tabela 2 apresenta a correlação dos níveis de Vitamina D com os principais parâmetros antropométricos. É interessante observar que nenhuma correlação foi encontrada entre os níveis de Vitamina D e nenhum dos marcadores antropométricos.

Noventa e três pacientes tiveram PTH dosado na primeira visita. Destes pacientes, 18 (19,35 %) apresentavam níveis acima de 65 pg/mL. Foi encontrada uma tendência de correlação inversa entre os níveis de Vitamina D e do PTH (r= -0.18; p=0079). Não foi encontrada correlação entre os níveis de cálcio total e os níveis de Vitamina D (r= -0.01; p=0.90), porém foi encontrada uma tendência à significância com os níveis de PTH (r= -0.18; p= 0.079).

A tabela 3 apresenta a correlação entre a Vitamina D e os parâmetros laboratoriais de pacientes obesos. Foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de Vitamina D e os níveis de Colesterol Total e LDL colesterol, além de uma tendência à significância com os níveis de TGP.

DISCUSSÃO

A associação entre baixos níveis de vitamina D e obesidade já foi relatada por diversos estudos, sendo considerada uma comorbidade relacionada à obesidade (PARIKH et al., 2004; MIÑAMBRES et al., 2012; SOUSA-SANTOS et al., 2018). Os mecanismos pelos quais isso ocorre ainda não estão bem estabelecidos, existindo diversas hipóteses possíveis (VANLINT, 2013). Uma dessas hipóteses é de que pessoas obesas realizam menos atividades ao ar livre, reduzindo a exposição aos raios UVB (OLMOS et al., 2018; SOUSA-SANTOS et al., 2018; ERNST et al., 2009). A obesidade não afeta a capacidade da pele para produção de vitamina D3 a partir da irradiação de UVB. O que foi demonstrado é que há uma alteração na liberação dessa vitamina para a circulação (KHOSRAVI et al., 2018). Alguns estudos sugerem que o tecido adiposo sequestre a vitamina D, contribuindo para a baixa circulação dos níveis de 25(OH) vitamina D em obesos. Parece haver uma maior absorção e armazenamento de vitamina D pela sua característica lipossolúvel, em relação aos indivíduos magros, já que esta vitamina está distribuída no tecido adiposo. (RAFIQ; JEPPESEN, 2018, EARTHMAN et al., 2012).

Tabela 1: Prevalência de Insuficiência e Deficiência de Vitamina D de acordo com os diferentes graus de obesidade

	Normal	Deficiência
Grau I (30 - 34.9)	90,9%	9,1%
Grau II (35 - 39.9)	66,7%	33,3%
Grau III (≥ 40)	72,6%	27,4%

Tabela 2: Correlação entre os níveis de Vitamina D e Marcadores Antropométricos

	R	P
IMC (kg/m ²)	0,08	0,47
Cintura (cm)	0,17	0,11
Quadril (cm)	0,11	0,35
RCQ	0,03	0,75

IMC: Índice de Massa Corporal;

RCQ: Relação Cintura/Quadril (medida da cintura dividida pela medida do quadril)

Tabela 3: Correlação entre os níveis de Vitamina D e achados laboratoriais

	R	P
Glicose (mg/dL)	-0.13	0.14
HbA1c (%)	0.06	0.47
Colesterol Total (mg/dL)	-0.26	0.0053
HDL Colesterol (mg/dL)	-0.11	0.24
LDL Colesterol (mg/dL)	-0.25	0.0071
Triglicérides (mg/dL)	-0.13	0.15
PCR Ultrassensível	-0.12	0.25
TGP (mg/dL)	0.16	0.088

IMC: Índice de Massa Corporal; HbA1c: hemoglobina glicada; PCR: Proteína C Reativa

Estudos recentes mostraram que o tecido adiposo subcutâneo de mulheres obesas tem uma menor expressão de uma das enzimas responsáveis pela 25-hidroilação da vitamina D (CYP2J2), bem como uma diminuição da expressão da 1- α -hidroxilase. O estudo propõe que o tecido adiposo não só armazena a vitamina D como também parece alterar dinamicamente a sua capacidade de ativação e desativação de vitamina D através de controle enzimático. (WAMBERG, 2013, AL-DAGHRI et al., 2017).

Sabe-se que a obesidade leva à deficiência de vitamina D, mas o contrário não é observado. Em uma meta-análise realizada utilizando dados de 21 estudos de coorte na Europa e na América do Norte, não houve evidências do papel causal de vitamina D baixa no desenvolvimento da obesidade. Estes pesquisadores mostraram também que cada aumento de 1 Kg/m² no IMC está associado a redução de 1,15% na concentração de vitamina D (VIMALESWARAN et al., 2013).

Essa relação entre aumento de IMC, considerando a evolução dos graus de obesidade, e níveis mais baixos de vitamina D não foi observada no presente estudo. Segundo

os achados, a deficiência de vitamina D predominou em obesos grau II e não em grau III. Considerando a amostra analisada, a maioria era de pacientes considerados com obesidade mórbida (IMC ≥ 40 Kg/m²), fato que pode ser explicado pelo IEDE ser um centro de referência no tratamento da obesidade. Ernst et al. avaliaram 232 obesos mórbidos antes de cirurgia bariátrica com intuito de caracterizar o perfil de micronutriente destes pacientes. Em relação à vitamina D, 25,4% dos pacientes apresentavam deficiência de 25(OH) vitamina D3 e 36,6% apresentavam hiperparatireoidismo secundário. (ERNST et al., 2009).

Achados na literatura mostram que pacientes com obesidade mórbida em pré-operatório para cirurgia bariátrica apresentavam pior status de deficiência de vitamina D quanto maior o IMC, chegando a 79% em pacientes com IMC ≥ 70 Kg/m² (GEMMEL et al., 2009). É possível analisar que quanto maior o IMC mais maior será sua relação inversa com a vitamina D (RAFIQ; JEPPESEN, 2018). Vale a pena ressaltar resultados iniciais que sugerem que a suplementação desta vitamina pode estar relacionada a importante redução da massa gorda (CEFALO et al., 2018)

O aumento de peso é um fator determinante para alteração do metabolismo lipídico, especialmente a obesidade visceral, que está associada à resistência insulínica, hiperglicemia, liberação de adipocinas favorecendo o estado pró-inflamatório, dislipidemia aterogênica e, conseqüentemente, aumento do risco cardiovascular (KHOSRAVI et al., 2018; BURKE et al., 2008). A dislipidemia típica da obesidade consiste em aumento dos níveis de triglicérides e ácidos graxos livres, aumento de colesterol total, diminuição do HDL-colesterol, e aumento do LDL-colesterol, com formação de uma partícula pequena e densa, extremamente aterogênica (FU et al., 2018; FU et al., 2016; ALKHATATBEH et al., 2017; KLOP, 2013).

Estudos publicados anteriormente mostram que há relação entre os baixos níveis de vitamina D e dislipidemia. Chaudhuri et al. (2013) encontraram em seu estudo uma associação significativa entre deficiência de vitamina D e dislipidemia, quando comparados com indivíduos com níveis normais de vitamina D (CHAUDHURI et al., 2013). Um estudo com 909 homens finlandeses demonstrou que baixos níveis de vitamina D ativa (1,25(OH)₂D) estão associados a baixos níveis de HDL-colesterol, enquanto que níveis baixos da forma de armazenamento (25 (OH) vitamina D) estão associados com aumento de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides (KARHAPAA et al., 2010).

O mecanismo de associação de hipovitaminose D com aumento de colesterol ainda não é claramente conhecido. Uma das hipóteses seria que, devido ao fato de tanto o colesterol quanto a vitamina D serem derivadas da mesma via metabólica, na ausência de luz solar eficaz, ao invés do 7-deidrocolesterol ser metabolizado e convertido para a síntese de vitamina D, ele seria desviado para a via para a formação de colesterol. Para corroborar com essa hipótese, são observados altos níveis de colesterol em populações que residem em latitudes elevadas, locais com incidência

de luz solar deficiente (RAFIQ; JEPPESEN, 2018; OLMOS et al., 2018; SOUSA-SANTOS et al., 2018). Um grande estudo transversal realizado em adultos norte-americanos portadores de doenças cardiovasculares demonstrou uma alta prevalência de hipovitaminose D nessa população. E houve uma relação significativamente estatística entre hipovitaminose D e altos níveis de LDL-colesterol (KIM et al., 2008).

Diferentemente dos resultados encontrados neste estudo, algumas pesquisas relacionam também a hipovitaminose D com baixos níveis de HDL-colesterol e triglicerídeos. Botella-Carretero et al. (2007) mostraram esses achados em mulheres com obesidade mórbida e hipovitaminose D, em comparação com aqueles com níveis adequados de 25(OH)vitamina D (BOTELLA-CARRETERO et al., 2007).

Além das alterações metabólicas já descritas, a obesidade pode levar ao acúmulo de gordura no fígado, caracterizando a doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD). É uma das causas mais comuns de alteração das enzimas hepáticas e de doença crônica do fígado. Possui uma importante relação com resistência à insulina, síndrome metabólica e risco aumentado de desenvolver diabetes (ARSLAN, 2014; RHEE et al., 2013).

Nos Estados Unidos, em que 25% da população adulta é obesa, a doença ocorre em mais de dois terços destes indivíduos e em mais de 90% dos obesos graus III. Um exame de imagem como ultrassonografia de abdômen deve ser realizado para diagnosticar esteatose hepática, porém, níveis de ALT (TGP) maiores 30 UI / L são geralmente utilizados como nível de corte para o rastreio de NAFLD (TARANTINO; FINELLI, 2013) O mecanismo da associação de deficiência de vitamina D e NAFLD parece estar relacionada com o estresse oxidativo e inflamação. Estas duas doenças apresentam a inflamação como o mecanismo patogênico comum. O receptor de vitamina D é constitutivamente expresso por macrófagos e a 1,25 (OH)₂ D₃ tem um efeito anti-inflamatório nos macrófagos, logo, a deficiência de vitamina D pode favorecer o estado inflamatório. Estudos apresentam resultados conflitantes no intuito de relacionar os níveis de vitamina D com o desenvolvimento de esteatose hepática, mesmo após ajuste para obesidade e síndrome metabólica (RHEE et al., 2013). Devido à predominância de obesidade mórbida na amostra analisada do IEDE e o fato da doença ser altamente prevalente em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica (88,7%), a correlação encontrada entre níveis deficiência de vitamina D e altos níveis de TGP provavelmente ocorreu pela alta incidência de esteatose hepática em obesos (TARANTINO; FINELLI, 2013).

Um fator limitante do estudo foi não haver comparação da amostra com um grupo de pacientes com IMC normal e a dosagem de vitamina D. Além disso, a amostra analisada foi pequena, o que pode ter contribuído para a falta de correlação entre os níveis de vitamina D e marcadores antropométricos.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou uma elevada frequência de deficiência de Vitamina D em pacientes obesos grau II e III. Não houve correlação entre os níveis de vitamina D e os marcadores antropométricos, porém foi encontrada uma correlação inversa de vitamina D com níveis de colesterol total e LDL-colesterol, sugerindo a relação com a dislipidemia. Além disso, houve uma tendência à significância com os níveis de TGP, o que provavelmente remete à esteatose hepática, comuns em obesos. Devido à importância das ações da vitamina D no organismo, é necessário que estudos complementares sejam feitos para melhor definir o perfil de deficiência de vitamina D nos pacientes obesos.

REFERÊNCIAS

- AL-DAGHRI, N. M. et al. Intermediate and low abundant protein analysis of vitamin D deficient obese and non-obese subjects by MALDI-profiling. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-10, oct. 2017.
- AL-DAGHRI, N. M. et al. Sex-specific correlation of IGFBP-2 and IGFBP-3 with vitamin D status in adults with obesity: a cross-sectional serum proteomics study. **Nutrition & Diabetes**, v. 8, n. 1, p. 54, oct. 2018.
- AL-KHALIDI, B. et al. Standardized serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are inversely associated with cardiometabolic disease in U.S. adults: a cross-sectional analysis of NHANES, 2001-2010. **Nutrition Journal**, v. 16, n. 1, p. 16, feb. 2017.
- ALKHATATBEH, M. J. et al. High prevalence of vitamin D deficiency and correlation of serum vitamin D with cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 15, n. 5, p. 213-219, jun. 2017.
- ARSLAN, N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 44, p. 16452-16463, nov. 2014.
- BOTELLA-CARRETERO, J.I. et al. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. **Clinical Nutrition**, v. 26, n. 5, p. 573-580, oct. 2007.
- BURKE, G.L. et al. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 9, p. 928-935, may. 2008.
- CASTRO, L.C.G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.55, n. 8, p. 566-575, nov. 2011.
- CEFALO, C. M. A. et al. Effect of vitamin D supplementation on obesity-induced insulin resistance: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Obesity**, v. 26, n. 4, p. 651-657, apr. 2018.

- CHAUDHURI, J.R. et al. Deficiency of 25 - hydroxyvitamin D and dyslipidemia in indian subjects. **Journal of Lipids**, v. 2013, p. 623420, 2013.
- EARTHMAN, C.P. et al. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. **International Journal of Obesity**, v. 36, n. 3, p. 387-396, mar. 2012.
- ERNST, B. et al. Evidence for the necessity to systematically assess micronutrient status prior to bariatric surgery. **Obesity Surgery**, v. 19, n. 1, p. 66-73, jan. 2009.
- FU, J. et al. Vitamin D levels are associated with metabolic syndrome in adolescents and young adults: The BCAMS study. **Clinical Nutrition**, pii: S0261-5614(18)32435-X., sep. 2018.
- FU, J. et al. Vitamin D modifies the associations between circulating betatrophin and cardiometabolic risk factors among youths at risk for metabolic syndrome. **Cardiovascular Diabetology**, v. 15, n. 1, p. 142, oct. 2016.
- GEMMEL, K. et al. Vitamin D deficiency in preoperative bariatric surgery patients. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 5, n. 1, p. 54-59, Jan-Feb. 2009.
- GOLDNER, W.S. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: comparison with non-obese controls. **Obesity Surgery** v. 18, n. 2, p. 145-150, feb. 2008.
- GOODPASTER, B.H. et al. Obesity, regional body fat distribution and the metabolic syndrome in older men and women. **Archives of Internal Medicine**, v. 165, n. 7, p. 777-783, apr. 2005.
- HOLICK, M.F. Vitamin D: D-lightful health perspective. **Nutrition Reviews**, v. 66, supl. 2, p. 182-194, oct. 2008.
- JOOB, B.; WIWANITKIT, V. Mosquito net and snakebite. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 8, p. 81, oct. 2017.
- KARHAPAA, P. et al. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. **Journal of Internal Medicine**, v. 268, n. 6, p. 604-610, dec. 2010.
- KHOSRAVI, Z. S. et al. Effect of vitamin D supplementation on weight loss, glycemic indices, and lipid profile in obese and overweight women: a clinical trial study. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 9, p. 63, jul. 2018.
- KIM, D.H. et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). **American Journal of Cardiology**, v. 102, n. 11, p. 1540-1544, dec. 2008.
- KLOP, B.; ELTE, J.W.; CABEZAS, M.C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. **Nutrients**, v. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Dyslipidemia%5BTitle%5D%20AND%20Obesity%5BTitle%5D%20AND%20Mechanisms%5BTitle%5D%20AND%20Potential%5BTitle%5D%20AND%20Targets%5BTitle%5D"5, n. 4, p. 1218-40, apr. 2013.
- LUNG, K.V.Q.; NGUYEN, L.T.H. The beneficial role of vitamin D in obesity: possible genetic and cell signaling mechanisms. **Nutrition Journal**, v. 12, p. 89, jun. 2013.
- MIÑAMBRES, I. et al. The association of hypovitaminosis D with the metabolic syndrome is independent of the degree of obesity. International scholarly research network. **International Scholarly Research Notices: Endocrinology**. ID v. 2012, p. 691803, 2012.
- Ministério da Saúde. Pesquisa de orçamentos familiares. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. 2008-2009.
- Ministério da saúde: Portal. Em 10 anos, obesidade cresce 60% no Brasil e colabora para maior prevalência de hipertensão e diabetes. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br>, 2017.
- MOKDAD, A.H. et al. The continuing epidemic of obesity in the United States. **JAMA**, v. 284, n. 13, p. 1650-1651, oct. 2000.
- NORMAN, A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 2, p. 491-499S, aug. 2008.
- OLMOS, J. M. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D in obese Spanish adults: the Camargo cohort study. **Obesity Surgery**, v.28, n. 12, p. 3862-3871, dec. 2018.
- PARIKH, S.J et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** v. 89, n. 3, p. 1196-1199, mar. 2004.
- RAFIQ, S.; JEPPESEN, P. B. Body mass index, vitamin d, and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 10, n. 9, pii: E1182, aug. 2018.
- RHEE, E.J. et al. High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in healthy men independent of metabolic syndrome. **Endocrine Journal**, v. 60, n. 6, p. 743-752, 2013.
- SOUSA-SANTOS, A. R. et al. The association between 25(OH)D levels, frailty status and obesity indices in older adults. **PLoS ONE**, v. 13, n. 8, e0198650, aug. 2018.
- SWINBURN, B.A. et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 804-14, aug. 2011.

TARANTINO, G.; FINELLI, C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 22, p. 3375-3384, Jun. 2013.

VANLINT, S. Vitamin D and obesity. **Nutrients**, v. 5, n.3, p. 949-956, mar. 2013.

VIMALESWARAN, K.S.et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional mendelian randomization analysis of multiple cohorts. **PLOS Medicine**, v. 10, n. 2, e1001383, 2013.

WAMBERG, L. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose-tissue the effect of obesity and diet-induced weight loss. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 5, p. 651-657, may. 2013

Odontologia



A Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora vem formando profissionais na área de saúde bucal. Conceito máximo no ENADE, contamos com um corpo docente amplamente qualificado e de destaque nacional. A instituição dispõe ainda de infra-estrutura independente e exclusiva para nossos cursos, projetada de acordo com rígidas normas de arquitetura e biossegurança.

São mais de 14 anos de experiência em Pós-Graduação, com cursos em todas as áreas da Odontologia. O primeiro Curso de Especialização lançado foi o de Endodontia, em 1996, a partir de então, foram abertos mais 13 Cursos: Ortodontia, Radiologia e Imaginologia Odontológica, Odontogeriatrics, Implantodontia, Odontologia Legal, Odontopediatria, Periodontia, Prótese Dentária, Saúde Coletiva, Dentística e Pacientes com Necessidades Especiais. Possuímos também uma Residência Odontológica em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial e um Programa de Mestrado.

O Mestrado em Clínica Odontológica, aprovado pela CAPES em 2006, realiza desde 2007 processo seletivo anual. Sua estrutura organizacional oferece condições para o desenvolvimento de trabalhos científicos de qualidade. Doze laboratórios de ensino e de pesquisa, com equipamentos e materiais de excelência dão suporte ao Programa. Atualmente 18 professores, compõem o corpo docente, tendo como linhas de pesquisa:

- 1) Avaliação clínica e laboratorial dos materiais, instrumentos e técnicas odontológicas;
- 2) Diagnóstico e terapêutica das condições sócio-biológicas e das doenças em Odontologia.

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Campus Universitário – Faculdade de Odontologia
Bairro Martelos – Juiz de Fora – MG CEP: 36036-300

E-mail: mestrado.clinicaodonto@ufff.edu.br

site: www.ufff.br/odontologia

Telefone: (32) 2102-3851

Danielle Braga¹,
 Laura Brandão Lemos³,
 Caio Rivelli Silva³,
 Carlos Eduardo Barquette de
 Andrade³,
 Juliana Teixeira Rodrigues Reis³,
 Laura Leite de Oliveira³,
 Rodrigo Oliveira Moreira^{2,3}

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ), Rio de Janeiro, RJ

² Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE), Rio de Janeiro, RJ

³ Faculdade de Medicina da Universidade Presidente Antônio Carlos (FAME/UNIPAC), Juiz de Fora, MG

✉ **Rodrigo Moreira**
 Rua Álvaro Ramos 105 Apt 1008
 CEP: 22280-110
 Rio de Janeiro, RJ
 📧 rom_br@yahoo.com

Submetido: 10/12/2018
 Aceito: 13/12/2018

RESUMO

Introdução: A obesidade é um dos fatores mais importantes para explicar o aumento incidência das Doenças Cardiovasculares (DCV). Dentre os múltiplos fatores de risco para estas doenças, a albuminúria é dos mais importantes. **Objetivos:** Avaliar os níveis de albuminúria e correlacionar com outros marcadores de risco cardiovascular em pacientes obesos que procuraram tratamento para obesidade. **Materiais e métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, através dos prontuários de 183 pacientes de ambos os sexos, entre 18 e 65 anos, com índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 Kg/m². Todos os pacientes foram submetidos a exame físico e receberam um pedido de rotina laboratorial, incluindo de albuminúria em amostra isolada de urina. Valores até 17 mg/L foram considerados normoalbuminúria, de 17-173 mg/L microalbuminúria e ≥ 174 mg/L macroalbuminúria. A análise de correlação de Pearson ou Spearman foi utilizada para correlacionar os níveis de albuminúria com as variáveis antropométricas e laboratoriais. **Resultados:** Dados de albuminúria estavam disponíveis em 81 prontuários. Destes, 15 pacientes (18,5%) tinham valores acima de 17 mg/L de albuminúria. Nenhuma correlação foi encontrada entre os níveis de albuminúria e os parâmetros antropométricos (IMC, Cintura, Quadril e RCQ), pressão arterial (PA) sistólica ou diastólica ou uso de anti-hipertensivos. Foi encontrada correlação entre os níveis de albuminúria e o high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), ($r = -0,27$; $p = 0,012$), além de uma tendência a significância com os níveis de Proteína C Reativa Ultrassensível (PCR-us; $r = 0,21$; $p = 0,081$). **Conclusão:** Apesar da alta frequência de albuminúria em pacientes obesos, não foi encontrada correlação entre este marcador e os parâmetros antropométricos. Foi encontrado uma relação inversa da albuminúria com HDLc e uma tendência a significância com a PCR-us, sugerindo uma associação limitada entre a albuminúria e alguns marcadores específicos de risco cardiovascular.

Palavras-chave: obesidade, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, albuminúria, proteína C reativa

ABSTRACT

Introduction: Obesity is one of the most important factors related to the increase in Cardiovascular Diseases (CVD) incidence. Among all risk factors for CVD, albuminuria is one of the most relevant. **Objective:** To evaluate the levels of albuminuria and to correlate with other cardiovascular risk markers in obese patients who seek treatment for obesity. **Material and Methods:** A retrospective cross-sectional study of 183 patients of both genders, aged 18-65 years, with a body mass index (BMI) ≥ 30 kg / m², attended for the first time. All the patients were submitted to a physical exam and received a routine laboratory request, including for the concentration of albumin in the urine. Values below 17 mg/L were considered normoalbuminuria, from 17 to 173 mg/dL microalbuminuria and above 174 macroalbuminuria. Pearson ou Spearman Correlation was used to correlate albuminuria levels with anthropometric and laboratorial variables. **Results:** Excluding 102 patient charts out of the criteria, the results of 81 patients were considered. Of these, 15 patients (18.5%) had values above 17 mg / L of albuminuria. No correlation was found between albuminuria levels and anthropometric parameters (BMI, Waist, Hip), systolic BP, diastolic BP or antihypertensive use. A significant correlation was found between albuminuria levels and high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), ($r = -0.27$, $p = 0.012$), and a trend toward significance with hs-CRP levels ($r = 0, 21$, $p = 0.081$). **Conclusion:** Despite the high prevalence of albuminuria in obese patients, no correlation was found between anthropometric markers and albuminuria. An inverse relationship was found for albuminuria with HDLc, and a trend toward significance with hs-CRP, suggesting a limited association between albuminuria and some specific markers of cardiovascular risk.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, albuminuria, C-reactive protein

INTRODUÇÃO

O relatório "Estatísticas Mundiais de Saúde 2012", da Organização Mundial de Saúde (OMS), afirma que a obesidade é a causa de morte de 2,8 milhões de pessoas por ano. Aproximadamente 12% da população mundial é considerada obesa e no continente americano, cerca de 26% dos adultos são obesos. Dados do VIGITEL (2017) (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) indicam que 54% dos brasileiros estão acima do peso ideal e que, destes, 18,9% são obesos.

De natureza multifatorial, a obesidade é um dos fatores mais importantes para explicar o aumento da carga das doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doenças cérebro e cardiovasculares (DCV), que juntas representam 2/3 das mortes no mundo (ABESO, 2014; MANCINI et al.; 2010. KAISER, 2004). Quando especialmente do tipo abdominal ou visceral, a obesidade se associou a outros fatores, tais como HAS, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia com HDL baixo e hiperinsulinemia, os quais constituem a Síndrome Metabólica (SM), que promove um risco aumentado de doença aterosclerótica (CERCATO et al., 2000; SONG et al., 2017).

A presença de albuminúria é o primeiro sinal de lesão renal e está diretamente relacionada a níveis pressóricos elevados e hiperglicemia (CHO; KIM, 2017). A obesidade é fator de risco independente para HAS e intolerância à glicose ou DM2, os quais levam a disfunção do endotélio renal (LAMAS et al., 2009). A presença de albuminúria pode ser encontrada em cerca de 40% de pessoas com DM2 (CHANG et al., 2006; ZEEUW et al., 2006), em 8 a 23% dos hipertensos, e na população em geral a albuminúria é encontrada entre 5 e 7% em pacientes sem diabetes, hipertensão ou DCV (CHANG et al., 2006).

Em geral, a ausência ou níveis muito baixos de albuminúria está associada com baixo risco cardiovascular (CV), ao passo que o risco CV aumenta marcadamente com aumento da quantidade de albumina na urina (ZEEUW et al., 2006; KLAUSEN et al., 2004; ÄRNLOV et al.). Níveis ligeiramente aumentados de albuminúria foram preditores de doença coronária e morte na população em geral, independentemente da idade, sexo, da função renal, diabetes, HAS e perfil lipídico (KLAUSEN et al., 2004). Dados de Framingham, também demonstraram que, mesmo em indivíduos normotensos sem diabetes e com função renal normal, valores $\geq 3,9$ ug/mg para homens e $\geq 7,5$ ug/mg para mulheres foram associados com um risco 3 vezes maior para o desenvolvimento de DCV em comparação com o grupo com a albuminúria abaixo da mediana desses valores (ÄRNLOV et al., 2005).

Sob circunstâncias fisiológicas, o filtro glomerular forma uma barreira para evitar que as macromoléculas, tais como albumina, cheguem ao espaço urinário. Danos da barreira glomerular, e/ou danos nas capacidades metabolizantes ou

reabsortivas do túbulo proximal, conduzem a um aumento da excreção de albumina, ou seus fragmentos na urina, e o vazamento de albumina pode danificar o glomérulo através de um aumento do tráfico de proteína mesangial. Além disso, um aumento da carga de reabsorção tubular de albumina pode danificar o túbulo proximal, conduzindo a inflamação intersticial e perda de funcionalidade do tecido do renal. Este processo parece se refletir na perda de poder de filtração observado em níveis crescentes de albumina na urina, como em pacientes com DM e naqueles em transição de normo a micro e macroalbuminúria (ZEEUW et al., 2006; AFONSO et al., 2010; DECKERT et al., 1989).

Muitos estudos descrevem a potencial relação entre alterações na função renal e as potenciais consequências para o sistema de CV. A explicação é que a albuminúria reflete a função vascular diminuída em geral e está associada com uma maior susceptibilidade para eventos CV e renais. Vários estudos têm mostrado que a microalbuminúria está associada com um aumento da permeabilidade de macromoléculas em leitos vasculares periféricos. Isto representa uma instabilidade e tensão do sistema hemodinâmico, a qual por sua vez inicia a aterosclerose e causa a associação com doenças vasculares, tais como retinopatia proliferativa e macroangiopatia grave sugerindo como causa comum a albuminúria e as complicações renais e extra-renais graves associadas (ZEEUW et al., 2006; AFONSO et al., 2010; DECKERT et al., 1989).

Estudos de avaliação de albuminúria em indivíduos não diabéticos sugeriram que o aumento da excreção urinária de albumina está relacionado a algumas características da síndrome metabólica (SM), conferindo uma maior suscetibilidade aterogênica (AFONSO et al., 2010. 16; CÔRREA et al., 2006; 17. PARVING, 2014). A albuminúria também foi relacionada com a obesidade abdominal em indivíduos normotensos e euglicêmicos. Nestes pacientes, a associação significativa entre circunferência abdominal com a albuminúria, maior do que o IMC, possivelmente pode ser explicada pela influência metabólica da distribuição de gordura (CHANG et al., 2006; VALENSI et al., 1996). Os resultados dos estudos sugerem a implicação de uma hiperfiltração renal nesses pacientes e que os rins podem sofrer alterações estruturais ou funcionais como resultado do excesso de peso (VALENSI et al., 1996).

A proteína C reativa (PCR) é um importante marcador sistêmico de inflamação e níveis elevados podem estar relacionados com fatores de riscos para obesidade, DM2, DCV e hiperlipidemia (ABRAHAM et al., 2017). Evidências substanciais demonstram que indivíduos obesos possuem níveis de PCR mais elevados do que indivíduos não obesos, indicando que o tecido adiposo abdominal pode estar envolvido na produção e regulação dos valores de PCR (SONG, Y et al., 2018). Especificadamente, a proteína C reativa surge não apenas como um forte preditor de DCV, mas também como um possível mecanismo de relação entre obesidade e risco cardiovascular (PAVELA; KIM; SALVY, 2018).

Este estudo tem como objetivo principal avaliar a frequência de níveis elevados de albuminúria em uma amostra de pacientes obesos e correlacionar estes níveis com outros marcadores de risco cardiovascular.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo através da análise dos prontuários dos pacientes atendidos pela primeira vez no ambulatório do Serviço de Obesidade, Transtornos Alimentares e Metabologia (SOTAM) do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE), no Rio de Janeiro, RJ no período de janeiro a dezembro de 2013. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. Por se tratar de um levantamento de prontuários, foi dispensada a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Avaliação da microalbuminúria e demais exames laboratoriais

Durante a primeira consulta clínica no SOTAM, todos os pacientes receberam um pedido de rotina laboratorial onde foi incluso a dosagem da albuminúria pela concentração de albumina (mg/L) em amostra única de urina, na primeira urina da manhã. Consideramos os valores até 17 mg/L = normoalbuminúria, de 17-173 mg/L = microalbuminúria e ≥ 174 mg/L = macroalbuminúria (GROSS, et al., 2005; VENCIO et al., 2013). Também foram dosados no soro glicose, hemoglobina glicada, perfil lipídico, função hepática, PCR-us e creatinina.

População do Estudo

Foram incluídos pacientes do sexo feminino e masculino, com idade entre 18 e 65 anos e IMC maior que 30 kg/m² que procuraram tratamento para obesidade no SOTAM. Não foram incluídos paciente com função renal anormal (creatinina sérica > 1,3 mg/dl), histórico de doença renal aguda ou crônica e evidência ou história de doença cardiovascular ou paciente sem o resultado de albuminúria no prontuário.

Avaliação da obesidade e pressão arterial

Todos os participantes tiveram o peso corporal (kg) e altura (m) medidos na primeira consulta. Foi calculado o IMC, pela razão do peso em Kg dividido pela altura em metros quadrados. Os pacientes também tiveram aferidas as medidas da cintura (medida em pontos médio entre o último rebordo costal e a borda superior da crista ilíaca) e quadril (maior circunferência do quadril) e a Relação Cintura/Quadril (RCQ) foi calculada pela divisão da cintura pelo quadril. A medida da pressão arterial foi realizada através da técnica auscultatória, registrada no braço, empregando

o esfigmomanômetro aneróide ou de coluna de mercúrio. Pacientes com diagnóstico prévio de DM e HAS, em uso de anti-hipertensivos, tiveram registradas estas informações.

Análise Estatística

A comparação das médias entre os diferentes grupos, com e sem microalbuminúria, foi realizada com o teste t de Student para variáveis paramétricas e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. As análises de correlação foram realizadas com teste de Pearson para as variáveis paramétricas e de Spearman para as não paramétricas. O limite de significância foi de 5%. Os dados foram avaliados utilizando o programa GraphPad InStat 3.00 para Windows 95 (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

RESULTADOS

Foram avaliados os prontuários de 183 pacientes. Trinta e quatro (34) prontuários não continham qualquer tipo de resultado laboratorial e não foram incluídos na análise. Um paciente tinha menos de 18 anos e um paciente tinha IMC abaixo de 30. Não haviam dados disponíveis de microalbuminúria de 66 indivíduos, deixando um total de 81 pacientes.

Em relação ao sexo, 18 indivíduos eram do sexo masculino (22,2 %) e 63 (78%) do sexo feminino. A idade variou de 18 a 72 anos, com uma mediana de 39 anos. A média do IMC foi de $45,4 \pm 8,4$ kg/m² (07 com Obesidade grau 1, 16 com Obesidade grau 2 e 58 com Obesidade grau III) e da cintura foi $124,8 \pm 15,5$ cm e da RCQ foi de $0,93 \pm 0,09$. Dezenove pacientes (23,4%) tinham diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. Os dados da amostra encontram-se descritos na Tabela 1.

Considerando o ponto de corte de albuminúria de 17 mg/L, 15 pacientes (18,5%) tinham valores acima desta ponte de corte. Nenhuma correlação foi encontrada entre os níveis de microalbuminúria e os parâmetros antropométricos. Foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de albuminúria e o HDL colesterol, além de uma tendência a significância com os níveis de PCR ultrasensível (Tabela 3).

Foi realizada também a avaliação da albuminúria conforme a Pressão Arterial (PA). Não foi encontrada correlação entre os níveis de albuminúria e PA sistólica ($r=0,13$; $p=0,21$) ou a PA diastólica ($r=0,11$; $p=0,31$). Trinta e nove pacientes (48,14%) tinham diagnóstico de HAS. Nenhuma diferença foi encontrada entre os níveis de albuminúria comparando os pacientes que já utilizavam anti-hipertensivos com os que não utilizavam ($p=0,25$). Nenhuma diferença foi encontrada também entre os níveis de albuminúria nos pacientes com DM (mediana de 5,9 – variando de 1,8 e 110,0) em comparação aos pacientes sem DM (mediana de 6,4 – variando de 1,0 a 280,0; $p=0,99$).

Tabela 1: Comparação das variáveis demográficas, antropométricas e laboratórias de uma amostra de pacientes com obesidade de acordo com a Presença de Microalbuminúria

	Amostra	Microalbuminúria (n=15)	Sem Microalbuminúria (n=48)	p
Sexo (Feminino)	63	12	34	0,74
IMC (kg/m ²)	45,4 ± 8,4	44,8 ± 8,5	45,5 ± 8,8	0,86
Idade (anos)	39 (18 – 72)	42 (26 – 60)	39 (18 – 72)	0,72
Cintura (cm)	124,8 ± 15,5	123,9 ± 11,7	125,0 ± 16,2	0,86
RCQ	0,93 ± 0,09	0,93 ± 0,05	0,93 ± 0,10	0,99
PAS (mmHg)	130 (100 – 190)	130 (110 – 190)	130 (100 – 180)	0,23
PAD (mmHg)	80 (60 – 110)	90 (60 – 110)	80 (68 – 110)	0,20
Glicose (mg/dL)	95 (69 – 322)	102 (88 – 322)	94 (69 – 311)	0,11
HbA1c (%)	5,7 (4,7 – 12,6)	5,8 (5,0 – 11,4)	5,6 (4,7 – 12,6)	0,42
Col. Total (mg/dL)	185 (106 – 376)	212 (106 – 376)	184 (123 – 294)	0,39
HDL Col. (mg/dL)	49,3 ± 11,8	45,2 ± 8,2	50,3 ± 12,3	0,13
LDL Col. (mg/dL)	108 (57 – 225)	127 (57 – 225)	107 (68 – 220)	0,11
Triglic. (mg/dL)	133 (37 – 667)	139 (37 – 667)	125 (41 – 479)	0,43
PCR Ultrassensível	0,67 (0,07 – 3,35)	1,43 (0,26 – 2,92)	0,58 (0,07 – 3,35)	0,02
Albuminúria	6,15 (1 – 280)	58,9 (20,2 – 280,0)	5,6 (1,0 – 14,3)	<0,001
Creatinina (mg/dL)	0,7 (0,2 – 1,9)	0,6 (0,2 – 1,8)	0,6 (0,3 – 1,9)	0,56

Os dados estão apresentados como mediana (Mínimo – Máximo), exceto Cintura, IMC, RCQ e HDL Colesterol que são apresentados como média ± Desvio Padrão

Tabela 2: Correlação entre os níveis de albuminúria e parâmetros antropométricos em uma amostra de indivíduos obesos

	R	P
IMC (kg/m ²)	0,08	0,47
Cintura (cm)	0,17	0,11
Quadril (cm)	0,11	0,35
RCQ	0,03	0,75

IMC: Índice de Massa Corporal; RCQ: Relação Cintura/Quadril.

Tabela 3: Correlação entre os níveis de albuminúria e parâmetros bioquímicos em uma amostra de indivíduos obesos

	R	P
Glicose (mg/dL)	0,11	0,29
HbA1c (%)	-0,05	0,65
Colesterol Total (mg/dL)	-0,09	0,37
HDL Colesterol (mg/dL)	-0,27	0,012
LDL Colesterol (mg/dL)	-0,01	0,86
Triglicérides (mg/dL)	0,08	0,45
PCR Ultrassensível	0,21	0,081
Creatinina (mg/dL)	0,06	0,57
TGP (mg/dL)	-0,13	0,24

DISCUSSÃO

É sabido também que a obesidade central e a SM levam ao maior risco para o desenvolvimento de DCV e crônicas (LIN et al., 2012; KAPPELLE et al., 2011) e que a albuminúria é um preditor precoce de disfunção vascular e doença renal crônica antevendo DCVs (CHATZIKYRKOU et al., 2017). Bastante prevalente na população de pacientes com DM2 e hipertensos, a albuminúria também prevalece em populações de obesos, conferindo a esses uma maior susceptibilidade aterogênica, resultante do ambiente pró-inflamatório decorrente da obesidade (YANG et al., 2017). Este estudo, ao avaliar os níveis de albuminúria em pacientes obesos e correlacionar com marcadores de risco CVC, encontrou uma frequência de 18,5% de níveis elevados de albuminúria, além de observar uma correlação negativa destes níveis com o HDL colesterol.

Apesar da vasta literatura associando IMC e albuminúria, não foi encontrada neste estudo correlação entre este marcador de lesão renal e os parâmetros antropométricos. Uma possível explicação para este fato é que a amostra foi predominantemente composta por pacientes com obesidade grau II ou III, além da ausência de grupo controle. Quanto a notória correlação na literatura entre albuminúria com hipertensão e DM2 (CHANG et al., 2006; ZEEUW et al., 2006; AFONSO et al., 2010; PARVING, 2014), não vista neste estudo, atribui-se ao fato de que

o alvo deste estudo foi pacientes obesos, com pequena proporção de pacientes com DM2 e HAS entre os mesmos. Vale ressaltar que a frequência de albuminúria nesta população foi superior a uma população normal e similar a uma população com HAS (CHANG et al, 2006), sugerindo ser esta população de elevado IMC uma população mais grave.

Existem evidências que os níveis de albuminúria podem se correlacionar com alterações específicas no perfil lipídico. Aseem et al. (2014) demonstraram a influência da cubilina na homeostase de albumina e apoA1/HDLc. A cubilina, receptor endocítico altamente expresso nos túbulos renais proximais, medeia a captação/reabsorção tanto de albumina quanto de HDLc, e sua principal apolipoproteína, apo A1. Quando deficiente ou haploinsuficiente, a cubilina levou a diminuição da captação renal de albumina e apoA1, com aumento urinário de albumina e de apoA1, e redução da albumina, da apoA1 e do HDL séricos. Questiona-se se a cubilina poderia estar reduzida nos casos de albuminúria, devido lesão endotelial renal, similarmente nos pacientes com doença renal crônica (DRC), levando a uma concomitante redução do HDL sérico (ASEEM et al., 2014).

Resultados semelhantes foram descritos em pacientes com DM2 onde a correlação do maior HDLc foi associado a um menor risco de desenvolvimento e progressão DRC, independente de outros fatores de risco. Os pacientes com menor HDLc tiveram maior propensão a desenvolver DRC, em comparação àqueles com HDLc igual ou acima da média (SUN et al. 2018). Além do efeito no transporte reverso do colesterol outros efeitos do HDL, como agente anti-inflamatório, anti-oxidante, anti-trombótico e vasoprotetor, poderiam explicar sua ação protetora a nível da microcirculação renal (ZOPPINI et al., 2009). Um estudo com pacientes não diabéticos constatou que elevações na albuminúria levaram a consistentes mudanças proaterogênicas nos lipídeos plasmáticos e apolipoproteínas, incluindo o colesterol total, LDL, não-HDL, TGL e apoB, além de uma relação inversa destes com o HDL colesterol e apoA1 (CORSETTI et al., 2014). Também nessa linha de estudo, foi demonstrada, em homens com glicemia de jejum alterada, a relação entre os quartis mais elevados de apolipoproteínas B/A1 correlacionando com maior presença de albuminúria,. Como já esperado, a relação apoB/A1 foi superior com o aumento do IMC, TGL e LDL séricos, maiores valores de pressão sistólica e diastólica e menor e menos relacionada com albuminúria naqueles com maiores valores de HDLc. Entre os vários parâmetros lipídicos, a relação apoB/A1 mostrou ter a mais significativa associação com a albuminúria. O acúmulo de lipoproteínas contendo apoB nos glomérulos, iniciaria precocemente a injúria glomerular (SUNG et al., 2011).

Um estudo tentou identificar qual componente da SM contribuiria mais para aumentar a excreção urinária de albumina. Encontrou-se que a alta razão entre TGL/HDL foi identificada como importante fator de risco para albuminúria em pacientes DM2. A hipertrigliceridemia poderia levar a

infiltração e deposição de gordura dentro dos túbulos renais resultando em progressivo dano túbulo intersticial, assim foi sugerida que a relação TGL/HDL poderia fornecer um bom índice preditor de nefropatia em diabéticos (LEE et al., 2013). Assim, microalbuminúria acha-se associada com SM, e os mecanismos que podem associar hiperinsulinemia com maior excreção urinária de albumina são o aumento na pressão capilar glomerular, a maior permeabilidade da barreira de filtração devido à avançada glicosilação de produtos finais, e a disfunção endotelial (MOURA et al., 2014).

Quanto a tendência a significância do PCR-us encontrada nesta pesquisa, estudos mais recentes têm evidenciado obesidade como fator independente de elevação de PCR-us (BI et al., 2018). Outros estudos também já demonstraram que a PCR foi associada positivamente com obesidade e resistência a insulina e negativamente com HDL-c (KAPPELLE et al., 2011). Sung, et al. (2011) encontraram que a PCR sérica teve uma associação particularmente significativa com maiores valores de apo B/A1 e microalbuminúria (SUNG et al., 2011).

A PCR é uma proteína produzida pelos macrófagos no fígado e adipócitos, na fase aguda da inflamação, e sua síntese é regulada por diversas citocinas. Seus níveis aumentam em situações de inflamação crônica e de baixo grau, incluindo aterosclerose, sendo bem caracterizado marcador de baixo grau de inflamação-subclínica (TSURIYA et al., 2011; LING et al., 2013). Além disso, a PCR-us está aumentada em hipertensos, obesos, na resistência a insulina e DM sem aparente doença coronariana, sugerindo que, em adição a lesão aterosclerótica, tais fatores poderiam aumentar os níveis de PCR. A PCR pode induzir a disfunção endotelial, reduzindo a produção de óxido nítrico (NO) e promovendo HAS e DCV. No estudo de Ling et al. (2011), pesquisou-se a associação entre a PCR e o ácido úrico séricos, com a albuminúria em pacientes chineses DM2. Tanto a PCR como o ácido úrico foram preditores de albuminúria de forma independente. Maiores níveis de PCR e ácido úrico também se correlacionavam a menores valores de HDLc e da taxa de filtração glomerular. O trabalho sugere que a PCR, não é apenas um biomarcador, mas também um mediador envolvido na patogênese da nefropatia diabética (LING et al., 2013).

Considerando que DRC e DCV compartilham muitos fatores de risco foi encontrada associação positiva com PCR e albuminúria, num grande banco de dados do National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). Ainda, um aumento de apenas 1 mg/l de PCR-us correspondia a uma elevação de 2% na probabilidade de desenvolvimento de albuminúria e a associação foi especialmente mais forte com elevados níveis de PCR (>3mg/l). Dessa forma, conclui-se que a inflamação vascular, medida pela PCR pode ser um contribuidor comum tanto para doenças cardiovascular e renal precoces. Outro dado interessante para este trabalho foi a correlação negativa entre PCR x HDLc (KSHIRSAGAR et al., 2008).

Comparando diversos marcadores inflamatórios, entre eles PCR-us, com os níveis de taxa de filtração glomerular e excreção urinária de albumina, foi encontrando valores maiores dos marcadores inflamatórios naqueles com menores taxas de filtração glomerular e maiores valores da relação albumina/creatinina urinária. Uma justificativa para tal achado é que excreção renal prejudicada prolonga o t ½ de muitas citocinas inflamatórias, os quais podem resultar numa reforçada carga inflamatória. Uma variedade de citocinas e proteínas de fase aguda, como PCR-us e fibrinogênio, são liberadas a fim de aumentar ou atenuar a resposta sistêmica inflamatória, porém quando crônica é relacionada com aumento da morbi e mortalidade (GUPTA et al., 2012).

O Jackson Heart Study's (FOX et al., 2010) também avaliou a relação entre a PCR, função renal e albuminúria. Obteve-se que a PCR foi maior naqueles com DRC, sendo também significativamente associada a microalbuminúria. Estes resultados sugerem que a inflamação relatada na DRC pode representar um adicional fator de risco cardiovascular (FOX et al., 2010). Assim, as teorias que tentam justificar o aumento da PCR na DRC são: devido a redução da atividade da óxido nítrico sintetase (TSURIYA et al., 2011; FOX et al., 2010); pela diminuição da filtração da PCR nos estágios finais da doença renal (GUPTA et al., 2012); e outra teoria seria que DRC e a PCR, representante da inflamação sistêmica, compartilham fatores de risco para o seu desenvolvimento como diabetes, hipertensão e obesidade (FOX et al., 2010).

CONCLUSÃO

Apesar da alta prevalência de albuminúria em pacientes obesos, não foi encontrada correlação entre ela e os marcadores antropométricos e uso de anti-hipertensivos. Porém foi encontrada associação inversa entre albuminúria e HDLc, e uma tendência a significância com PCR. Estes dados sugerem que em uma população de pacientes com obesidade existe uma associação limitada entre os níveis de albuminúria e os fatores de risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, P. A. et al. Role of plasma adiponectin / C-reactive protein ratio in obesity and type 2 diabetes among African Americans. **African Health Sciences**, v. 17, n. 1, p. 99-107, mar. 2017.

AFONSO, L. et al. Usefulness of microalbuminuria in patients with the metabolic syndrome to predict subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease outcomes. **The American Journal of Cardiology**, v. 106, n. 7, p. 976-983, oct. 2010.

ÅMLÖV, J. et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 112, n. 7, p. 969-975, aug. 2005.

ASEEM, O. et al. Cubilin maintains blood levels of HDL and albumin. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, n. 5, p. 1028-36, dec. 2014.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO). In: Notícias. OMS: Obesidade Mata 2,8 milhões por Ano. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/noticia/oms-obesidade-mata-28-milhoes-por-ano>>. Acesso em 05 jul. 2015.

BI, X. et al. Obesity is an independent determinant of elevated C-reactive protein in healthy women but not men. **Biomarkers**, aug. 2018. DOI: 10.1080/1354750X.2018.1501763.

CERCATO, C. et al. Risco cardiovascular em uma população de obesos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 44, n. 1, p. 45-48, fev. 2000.

CHANG, Y et al. Abdominal obesity, systolic blood pressure, and microalbuminuria in normotensive and euglycemic Korean men. **International Journal of Obesity**, v. 30, n. 5, p. 800-804, may. 2006.

CHATZIKYRKOU, C. et al. Predictors for the development of microalbuminuria and interaction with renal function. **Journal of hypertension**, v. 35, n. 12, p. 2501-2509, dec. 2017.

CHO, H.; KIM, J. H. Prevalence of microalbuminuria and its associated cardiometabolic risk factors in korean youth: data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. **PLOS ONE**, v. 12, n. 6, jun. 2017.

CÔRREA, F. H. S. et al. Avaliação da microalbuminúria em indivíduos não diabéticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 3, p. 472-480, jun. 2006.

CORSETTI, J. P. et.al. Apolipoprotein B attenuates albuminuria-associated cardiovascular disease in prevention of renal and vascular end stage disease (PREVEND) participants. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, n. 12, p. 2906-2915, Dec. 2014.

CSABA, P. K. et al. Outcomes associated with microalbuminuria: effect modification by chronic kidney disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 61, n. 15, p. 1626-1633, apr. 2013.

DECKERT, T. et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno Hypothesis. **Diabetologia**, v. 32, n. 4, p. 219-226, apr. 1989.

FOX, E. R. et al. The relation of C-reactive protein to chronic kidney disease in African Americans: the Jackson Heart Study. **BMC Nephrology**, v. 11, n. 1, DOI: 10.1186/1471-2369-11-1, jan. 2010.

GROSS, J. L. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. 167-75, jan. 2005.

- GRUPTA, J. et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 7, n. 12, p. 1938-1946, dec. 2012.
- KAISER, S.E. Aspectos epidemiológicos nas doenças coronariana e cerebrovascular. **Revista da SOCERJ**, v. 17, n. 1, p. 11-8, jan./mar. 2004.
- KAPPELLE, P. J. et al. Apolipoprotein B/A-1 and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratios both predict cardiovascular events in general population independently of nonlipid risk factors, albuminuria and C-reactive protein. **Journal of Internal Medicine**, v. 269, n. 2, p. 232-42, feb. 2011.
- KLAUSEN, K. et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. **Circulation**, v. 110, n. 1, p. 32-5, jul. 2004.
- KSHIRSAGAR, A. V. et al. Association of C-Reactive Protein and Microalbuminuria (from the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999 to 2004). **American Journal of Cardiology**, v. 101, n. 3, p. 401-406, dec. 2008.
- LAMAS, R.P. et al. Microalbuminuria en adolescentes obesos. **Revista Cubana de Pediatría**, v. 81, n. 2, jun. 2009.
- LEE, I.T. et al. High triglyceride-to-HDL cholesterol ratio associated with albuminuria in type 2 diabetic subjects. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 27, n. 3, p. 243-247, may./jun. 2013.
- LIN, W. Y. et al. Central obesity and albuminuria: both cross-sectional and longitudinal studies in chinese. **PLOS ONE**, v. 7, n. 12, e47960, dec. 2012.
- LING, Y. et al. Cross-sectional association of serum C-reactive protein and uric acid with albuminuria in chinese type 2 diabetic patients. **Chinese Medical Journal**, v. 126, n. 21, p. 4023-9, nov. 2013.
- MOURA, R. S. S. S. et al. Cistatina C, PCR, Log TG/HDLc e síndrome metabólica estão relacionados a microalbuminúria na hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 1, p. 54-59, oct. 2014.
- PARVING, H. H. Microalbuminuria: Past, present and glorious future. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 1, p. 21-22, feb. 2014.
- PAVELA, G.; KIM, Y. I; SALVY, S. J. Additive, effects of obesity and loneliness on C-reactive protein. **PLOS ONE**, v. 13, n. 11, e0206092, nov. 2018.
- ROSENSTOCK, J. L. et al. Prevalence of proteinuria and albuminuria in an obese population and associated risk factors. **Frontiers in medicine**, v. 5, art. 122, DOI: 10.3389/fmed.2018.00122, apr. 2018.
- SONG, Y. et al. Association between C-reactive protein and metabolic syndrome in Korean adults. **Korean Journal of family medicine**, v. 5, n. 2, e006429, feb. 2015.
- SUN, X. et al. Association of serum high – density lipoprotein cholesterol with microalbuminuria in type 2 diabetes patients. **Lipids in Health and Disease**, v. 17, n. 1, DOI: 10.1186/s12944-018-0878-2, dec. 2018.
- SUNG, K.C. et al. An elevated apolipoprotein B/A ratio is independently associated with microalbuminuria in male subjects with impaired fasting glucose. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases – Journal**, v. 21, n. 8, p. 610-616, aug. 2011.
- TSURIYA, D. et al. Significant correlation between visceral adiposity and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CPR) in japanese subjects. **Internal Medicine**, v. 50, n. 22, p. 2767-2773, jan. 2011.
- VALENSI, P. et al. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. **International Journal of Obesity**, v. 20, n. 6, p. 574-579, jun. 1996.
- VENCIO, S. et al. Manual de exames laboratoriais na prática do endocrinologista. São Paulo: AC Farmacêutica, 2013.
- Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Vigitel Brasil 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf. Acesso em 21 de novembro de 2018.
- XAVIER, H. T. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-22, oct. 2013.
- YANG, S. K. et al. Elevated high sensitivity C-reactive protein increases the risk of microalbuminuria in subjects with cardiovascular disease risk factors. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 21, n. 4, p. 387-394, aug. 2017.
- ZEEUW, D. et al. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 8, p. 2100-2105, aug. 2006.
- ZOPPINI, G. et al. Higher HDL cholesterol levels are associated with a lower incidence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases – Journal**, v. 19, n. 8, p. 580-586, feb. 2009.

ICB

Instituto de Ciências Biológicas



O Instituto de Ciências Biológicas (ICB) foi fundado no ano de 1970, inicialmente abrigando a Graduação em Ciências Biológicas e fornecendo suporte aos períodos iniciais das Graduações da área da Saúde como Educação Física, Enfermagem, Farmácia e Bioquímica, Fisioterapia, Medicina e Odontologia e fornecendo, ainda, algumas disciplinas para as Graduações em Psicologia, Química e mais recentemente, o curso de Nutrição (criado em 2009).

Com relação à Pós-Graduação stricto sensu, o ICB aloca três programas: (i) Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Comportamento e Biologia Animal (nível de mestrado); (ii) Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Imunologia e Doenças Infecto-Parasitárias/Genética e Biotecnologia (nível de mestrado e doutorado); e (iii) Programa de Pós-Graduação em Ecologia Aplicada ao Manejo e Conservação de Recursos Naturais (nível de mestrado e doutorado). Com relação à Pós-Graduação lato sensu, há a Especialização em Parasitologia, Microbiologia e Imunologia (início em 2005).

Atualmente, o ICB é composto por dez departamentos: Anatomia, Biologia, Botânica, Bioquímica, DPMI (Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia), Farmacologia, Fisiologia, Morfologia, Nutrição e Zoologia. Também são integrantes do ICB: Biociclos (empresa júnior dos discentes da Graduação em Ciências Biológicas), Herbário, Museu de Malacologia e Museu de Anatomia. Há também coleções de aves e mamíferos, peixes, herpetólogos, artrópodes, helmintos e anelídeos.

O Instituto possui 118 professores, sendo que destes aproximadamente 90% apresentam o título de Doutor e os demais o título de Mestre e/ou Especialista. É composto por 56 técnicos administrativos em educação. São atendidos aproximadamente 1700 alunos nos diferentes cursos de Graduação e Pós-Graduação. Além disso, o ICB participa ativamente em diversos programas de pesquisa e de extensão proporcionando ao seu corpo discente uma forte interação entre pesquisa, ensino e extensão.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Campus Universitário – Instituto de Ciências Biológicas

Bairro Martelos – Juiz de Fora – MG CEP: 36036-900

E-mail: contato.icb@ufff.edu.br

Site: www.ufff.br/icb/

Telefone: (32) 2102-3201 / (32) 2102-3202



Iruana Merhey Machado¹,
Thaiane Costa Rubioli²,
Camila Silva Delgado²,
Mariana Ferreira³,
Lize Vargas Ferreira²

¹Faculdade de Nutrição,
Universidade Federal de Juiz de
Fora - UFJF, Juiz de Fora, MG.

²Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Juiz de
Fora - UFJF, Juiz de Fora, MG.

³Hospital Universitário da
Universidade Federal de Juiz de
Fora - UFJF, Juiz de Fora, MG.

✉ **Lize Ferreira**
R. Oswaldo Aranha, 135/201
São Mateus
CEP: 36025-007
Juiz de Fora, MG
📧 lize.vf@gmail.com

Submetido: 10/12/2018
Aceito: 13/02/2019

RESUMO

Introdução: A obesidade infantil é um grave problema global de saúde pública. O manejo no tratamento dessa enfermidade é complexo, pois depende de adequação à mudança de hábitos da própria família. A técnica mindfulness pode ser eficaz nesse contexto pois atua tanto no ganho de peso quanto nos sintomas ansiosos. **Objetivo:** avaliar a prática mindfulness em crianças e adolescentes. Avaliar sua aplicabilidade aos pais no tratamento da obesidade infantil. **Material e Métodos:** ensaio clínico longitudinal com 28 pacientes atendidos no ambulatório especializado de hospital terciário, no período de junho de 2016 a junho de 2018. As atividades consistiram de cinco sessões mensais de grupos operativos de meditações guiadas e atividades semanais domiciliares programadas. Foram avaliados peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC), escore Z do IMC e circunferências da cintura, do abdome, do quadril e do braço antes de cada sessão mensal. **Resultados:** a média da idade dos participantes foi $10,7 \pm 3,68$ anos; o escore Z do IMC $3,13 \pm 0,89$, a circunferência abdominal $90,9 \pm 15,86$ cm. A média de IMC referente à primeira avaliação foi $29,1 \pm 4,63$ kg/m² e $29,9 \pm 3,81$ kg/m² na última. Os dados de evolução de IMC, circunferência da cintura, circunferência abdominal, circunferência do quadril e circunferência do braço direito não apresentaram diferença significativa entre os valores iniciais e finais. Entretanto, houve melhora no vínculo entre as crianças e seus responsáveis com algumas mudanças no comportamento familiar. **Conclusão:** A prática mindfulness em crianças e adolescentes, bem como em seus pais, não mostrou impacto na redução do peso dos pacientes avaliados. Entretanto, poderá, em longo prazo, levar a resultados positivos na qualidade de vida e na melhora dos hábitos alimentares, podendo levar a redução do peso.

Palavras-chave: obesidade, atenção plena, processos grupais

ABSTRACT

Introduction: Childhood obesity is a serious global public health problem. Management of this disease is complex, as it depends on changes of family habits. The mindfulness technique can be effective in this context by acting both on weight gain and on anxious symptoms. **Objective:** to evaluate the practice of mindfulness in obese children and adolescents as well as its applicability to their parents. **Material and Methods:** Longitudinal clinical trial with 28 patients attended at a tertiary pediatric endocrinology outpatient clinic from June 2016 to June 2018, who participated to five monthly group mindfulness guided sessions and weekly programmed home activities. Weight, height, Body Mass Index and waist, abdomen, hip and arm circumference were evaluated before each monthly session. **Results:** mean chronological age of participants was 10.7 ± 3.68 years; Z score of BMI 3.13 ± 0.89 , the abdominal circumference 90.9 ± 15.86 cm. Mean BMI on the first evaluation was 29.1 ± 4.63 kg / m² and 29.9 ± 3.81 kg / m² on last evaluation. Data on BMI evolution, waist circumference, waist circumference, hip circumference and right arm circumference did not present significant difference between the initial and final values. However, there has been an improvement in the relationship between the children and their caregivers with some changes in family behavior. **Conclusion:** mindfulness practice in children and adolescents, as well as in their parents, showed no impact on weight reduction of assessed patients. In the long run, this approach may lead to positive results in quality of life and improvement in eating habits, and therefore may lead to weight reduction.

Keywords: obesity, mindfulness, group processes

INTRODUÇÃO

A obesidade infantil é um grave problema global de saúde pública do século XXI (COELHO et al., 2016; CAMPANA; GOMES; LERNER, 2014; LOURENÇO; SANTOS; CARMO, 2014; WHO 2016). O interesse por esse agravo ganhou destaque devido à alta probabilidade de crianças obesas tornarem-se adultos obesos, especialmente se a obesidade se mantém durante a adolescência (MOREIRA, 2014). Tais dados são preocupantes devido às consequências ao longo da vida, como incidência de doenças crônicas degenerativas (ABREU, 2011), repercussões psicossociais (MEDEIROS, 2011) e aumento no índice de mortalidade em adultos (MOREIRA, 2014; LOURENÇO, 2014).

De acordo com o relatório da Comissão Pelo Fim da Obesidade Infantil (ECHO – Ending Childhood Obesity) publicado em 2016 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência de sobrepeso entre menores de cinco anos aumentou de 31 milhões (4,8%) para 41 milhões (6,1%) entre 1990 e 2014 (WHO, 2016). Medidas para prevenção e tratamento devem ser implementadas para que não se torne realidade a projeção da OMS para 2025, de que mais de 50% da população mundial serão obesos (COELHO, 2016).

O manejo dessa enfermidade na infância é complexo, pois depende de mudança de hábitos da própria família. Ademais, tem como complicador a falta de entendimento da criança quanto aos danos causados pela obesidade (DORNELLES, 2013; BAYER, 2010). Entre os adolescentes, a alimentação inadequada, associada à hiperfagia, comum nessa fase, com consumo excessivo de carboidratos simples, excesso de lipídios e baixa ingestão de vegetais corrobora diretamente para o ganho de peso (ABREU 2011). Faz-se necessário, portanto, acompanhamento multidisciplinar, com o engajamento dos pais, para que resultados sejam obtidos e impeçam a progressão da doença (COSTA, 2016; ABREU, 2011; MOREIRA, 2014; RAZAVI, 2015).

Dentre as recomendações do ECHO, está a de “fornecer serviços de gestão de peso baseado na família, com diversos componentes, para crianças e jovens obesos” (WHO, 2016). Um dos recursos utilizados atualmente para o tratamento da obesidade é a terapia cognitiva comportamental (TCC) que tem sido positivamente relacionada à terapêutica dos transtornos alimentares com maior efetividade no tratamento da obesidade infantil, quando focadas no âmbito familiar (RAZAVI, 2015). Nesta perspectiva, um dos construtos na área da psicologia positiva que tem recebido destaque é a prática *mindfulness*. (MEDEIROS, 2015; CUNHA, 2013; PIRES 2015). A prática *mindfulness* é um programa terapêutico validado na redução do estresse, que utiliza a meditação guiada, e sua aplicação tem sido estudada em diversas enfermidades nas quais a tensão é fator chave no desenvolvimento. *Mindfulness* ajuda a focalizar a atenção de maneira intencional sobre determinado objeto no momento presente, sem julgamentos, evitando o automatismo das ações (BROWN, 2003). Estudos conduzidos neste campo

relataram melhora em 40-86% nos hábitos alimentares (RAZAVI, 2015; BREWER, 2018).

O excesso de peso no período da infância e adolescência pode provocar grande estresse para paciente e familiares. A técnica *mindfulness* pode ser eficaz nesse contexto por atuar tanto no ganho de peso quanto nos sintomas ansiosos. Existem intervenções baseadas na técnica *mindfulness* com resultados positivos no controle glicêmico (PIVARUNAS, 2015; PRYA, 2018) e pressórico (PONTE MÁRQUEZ, 2018; LOPEZ, 2018)

Sendo assim, este artigo visa avaliar a prática *mindfulness* em crianças e adolescentes em paralelo com sua aplicabilidade aos pais, pretendendo melhor abordagem no tratamento da obesidade infantil e maior interação entre pais e filhos.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo e amostra

O estudo é um ensaio clínico experimental sem grupo controle. A amostra foi composta por 28 sujeitos com obesidade, de ambos os sexos, atendidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HU-UFJF, no período de junho de 2016 a junho de 2018. A proposta da atividade em grupo foi feita a todos os trinta que iniciaram o acompanhamento no ambulatório nesse período. Foram incluídos todos os que manifestaram interesse em participar da atividade. Não foram incluídos os dois pacientes que não aderiram à terapêutica proposta.

Os pacientes em questão já haviam passado por consulta médica individual pelo menos uma vez e foi proposto a eles atendimento em grupo operativo, com cinco sessões mensais. Em cada sessão foram feitas avaliações antropométricas dos participantes. No total, foram três grupos em momentos diferentes, de acordo com a data de início de atendimento, mas com a mesma programação de atividades.

O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética do HU-UFJF sob o número 77818917.7.0000.5133.

Intervenção de *mindfulness*

Todas as sessões foram organizadas para que houvesse trabalho paralelo entre os pacientes e seus responsáveis, com proposta de dinâmicas distintas, porém com objetivo similar para cada encontro. Para atividades complementares domiciliares foi elaborado plano de atividade semanal (Week Plan-WP) infanto-juvenil com linguagem simplificada e de fácil compreensão para os pacientes. Paralelamente a isso, os pais receberam também a mesma proposta para que pudessem auxiliar seus filhos nas atividades e estimular a motivação parental. O WP consistia em atividades relacionadas à percepção dos sentidos, ambiente ou das sensações da criança para reforço do treinamento

de cada sessão. Assim, a criança dirigia atenção para sua respiração, aos ruídos da sala de alimentação ou à sua real necessidade de alimento, de acordo com a semana de atividade. Além disso, os pacientes recebiam áudios para treinamento das técnicas de relaxamento em casa. A WP foi explicada ao final da sessão, de acordo com a proposta semanal e as crianças foram incentivadas a desenharem, se fosse necessário.

Para as crianças e adolescentes, a primeira sessão propôs a técnica Mindfulness durante 3 minutos, quando foram orientados a relaxar prestando atenção em sua respiração e ao final dela estariam mais atentos ao momento presente. Aplicamos a prática slow food (técnica que trabalha o sensorio – tato, olfato, audição e paladar, excluindo o visual para aguçar os demais) com chocolate, incentivando-os a estarem atentos aos seus sentidos. Discussão em grupo foi realizada com o intuito de motivar as crianças a compartilharem suas experiências. Após tais atividades, os pacientes preencheram o instrumento de avaliação de medida Mindfulness para crianças e adolescentes na versão em português (CUNHA 2013). Para os responsáveis, a primeira sessão constou da técnica Mindfulness, seguida de slow food com uva passas. Foram discutidas a alimentação em casa e as responsabilidades quanto ao fornecimento, distribuição e manutenção de alimentação saudável.

A segunda sessão foi iniciada com a técnica Mindfulness por cerca de cinco minutos, promovendo concentração na respiração e nas sensações envolvidas. A atividade prática contou com a participação ativa para a preparação de lanche saudável. Neste encontro, foi possível trabalhar pontos como higiene pessoal, higiene no preparo de alimentos e cuidados necessários na cozinha. Além disso, os pacientes foram encorajados a experimentar alimentos diferentes ou alimentos em formas diferentes (por exemplo, cenoura crua ralada, picada em palitos ou em cubos). Os responsáveis receberam instruções referentes à lista de compras e como fornecer alimentação saudável no âmbito familiar. Foram oferecidas sugestões para diversificar o cardápio e evitar o desperdício de alimentos.

A terceira sessão teve a técnica Mindfulness com ênfase na respiração, seguida da mastigação de diferentes consistências, mostrando a importância da mastigação mais lenta. Essa atividade foi proposta de forma lúdica, como uma competição, para estimular os pacientes. Os familiares foram convidados a compartilhar as tarefas e aplicar no cotidiano as estratégias sugeridas, permitindo que sejam mais flexíveis, porém estabelecendo limites apropriados.

A quarta sessão foi realizada com todos, começando com Mindfulness. A proposta foi montar, em conjunto, um esquema com dicas para as crianças e/ou adolescentes aprenderem a se comportar em eventos sociais. Aos pais, orientou-se auxiliar na distração dos jovens e manter postura firme frente aos combinados feitos neste momento em sala. Posteriormente, uma atividade festiva proporcionou colocar em prática esses combinados.

A quinta sessão contou com proposta de reforçar as tarefas apresentadas mediante a lembrança do que aprenderam.

Variáveis estudadas

Foram colhidos dados demográficos (idade, sexo) e antropométricos em todas as sessões. O peso foi medido em balança digital antropométrica Welmy® W110H, com leitura 50-100g. A altura foi determinada em estadiômetro milimetrado acoplado à balança para crianças com mais de um metro de altura e estadiômetro milimetrado de chão para as crianças com menos de um metro. O Índice de Massa Corporal (IMC em kg/m² foi calculado segundo a fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$, e foi considerada obesidade o valor de score Z do IMC acima de +2. As circunferências da cintura (CC), do abdômen (CA), do quadril (CQ) e do braço (CB) em centímetros foram medidas com fita métrica, aferidas por profissionais devidamente instruídos. A CC foi determinada com o paciente em posição ortostática, no ponto médio entre o rebordo costal e a crista ilíaca, CA foi estimada na linha da cicatriz umbilical, CQ na linha do trocanter maior e CB avaliada em braço direito, na metade da medida entre o acrômio e o epicôndilo lateral do úmero.

Foram colhidos do prontuário os seguintes dados laboratoriais colhidos na primeira consulta: colesterol total e frações, triglicérides, hormônio estimulante da tireoide (TSH), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT).

A síndrome metabólica (SM) é composta por critérios que individualmente são fatores de risco cardiovascular (FRCV). Por ter definição pouco estabelecida em crianças menores que 10 anos, utilizamos os seguintes FRCV: CA acima do percentil 90, TG > 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl, PA acima do percentil 90 e glicemia > 100mg/dl.

Para avaliação da qualidade de vida, foi utilizado o questionário validado para a população brasileira KIDSCREEN-52 ao final da última sessão (GUEDES, 2011). Esse questionário contém 52 itens, divididos em 10 domínios: 1) saúde e atividade física, 2) sentimentos, 3) estado emocional, 4) autopercepção; 5) autonomia e tempo livre; 6) ambiente familiar; 7) aspectos financeiros, 8) amigos e apoio social, 9) ambiente escolar; 10) provocação/aceitação social (bullying). Cada item é classificado segundo escala do tipo Likert de 5 pontos avaliando a frequência (nunca, raramente, com muita frequência, com muita frequência, sempre) ou a intensidade (de forma alguma, ligeiramente, moderadamente, muito, extremamente) de certos comportamentos, sentimentos, ou atitudes, com base em um período recordatório de uma semana. Os valores atribuídos a cada dimensão são transformados em score T, com média de 50 e desvio-padrão de 10. Não existe ponto de corte definido, mas em geral, quanto mais alta a pontuação, melhor se considera a qualidade de vida.

Análise estatística

Dados quantitativos são apresentados como média e desvio-padrão, e comparados com teste t de Student. Dados qualitativos são apresentados como porcentagem. As comparações foram feitas no programa Excel 2016, Windows® foi considerado significante $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os pacientes avaliados apresentavam idade cronológica média de 10,7 anos ($\pm 13,68$) e 53,6% eram do sexo feminino, e todos foram acompanhados por quatro meses. Além da obesidade, presente universalmente, ainda pôde-se perceber aspectos que podem conferir risco cardiovascular futuro, como níveis aumentados de PA, concentrações aumentadas de TG e reduzidas de HDL. As características clínicas iniciais dos pacientes estão demonstradas na tabela 1.

Ao longo dos quatro meses, foram realizadas cinco sessões. A frequência foi de 81% de presença, sendo que os pacientes estavam sempre acompanhados, em mais de 90% dos casos, pelo mesmo responsável. A aceitabilidade da técnica pelas crianças foi de 100% durante as sessões com uma adesão em casa de 53%. Quanto aos pais, a adesão foi de 100% presencial e apenas 27% em domicílio. A dificuldade de acesso à internet para recebimento dos áudios foi encontrada em apenas 1% dos pacientes e/ou acompanhantes, o que foi solucionado com o envio para outros familiares.

Observando a evolução dos dados antropométricos, vimos que a média de IMC na primeira avaliação não diferiu em relação a medida na última sessão ($29,1 \pm 4,63$ vs. $29,9 \pm 3,81 \text{ kg/m}^2$, respectivamente, $p=0,58$). Também não observamos diferenças nos outros dados colhidos. (Tabela 2).

O resultado dos questionários de qualidade de vida encontra-se na figura 1. As pontuações mais baixas estavam relacionadas aos domínios dos sentimentos, família e vida em casa tempo livre e amigos.

A partir dos depoimentos durante a evolução dos grupos, observamos que tanto as crianças quanto seus responsáveis alteraram seus hábitos e buscaram apoiar uns aos outros durante todo o processo. A evolução foi coletiva, sendo cada mudança aplicada ao longo do cotidiano das famílias. Relatos como de refeições em conjunto a mesa, de cobrança de hábitos saudáveis de maneira positiva bilateral e de melhora na aproximação familiar foram recorrentes. Demandas novas e antigas foram apresentadas aos pais, o que não ocorria de forma tão rotineira, estabelecendo assim vínculo de confiança mútuo. O atendimento efetuado em grupo proporcionou interação entre os responsáveis e seus respectivos filhos, e entre famílias que compunham o grupo, permitindo apoio entre as famílias e entre seus pares.

Entretanto, observamos algumas dificuldades ao longo das sessões. Houve relato de pouca regularidade das atividades domiciliares. Também percebemos dificuldade das crianças em realizar concentração.

Tabela 1: Dados clínicos dos pacientes na primeira avaliação

Aspecto clínico (n=28)	Média (\pm desvio padrão)	%
Idade (anos)	10,7 ($\pm 3,68$)	-
Z IMC	3,13 ($\pm 0,89$)	-
Cintura (cm)	90,9 ($\pm 15,86$)	-
Cintura acima do percentil 90	-	100%
PA (mmHg)	111,9 ($\pm 13,96$) x 68,3 ($\pm 10,56$)	-
PA acima do percentil 90	-	11,5%
Glicose (mg/dl)	83,6 ($\pm 9,15$)	-
CT (mg/dl)	168,1 ($\pm 29,40$)	-
TG (mg/dl)	97,4 ($\pm 32,51$)	-
TG acima de 150mg/dl	-	11,5%
HDL (mg/dl)	44,7 ($\pm 9,42$)	-
HDL abaixo de 40mg/dl	-	34,6%
LDL (mg/dl)	103,2 ($\pm 25,23$)	-
TSH (mU/ml)	2,8 ($\pm 1,29$)	-
AST/ALT (mg/dl)	21,4 ($\pm 3,34$) / 25,9 ($\pm 9,06$)	-
Fatores de Risco Cardiovascular (no)	1,9 ($\pm 0,75$)	-

Legenda: Z IMC: score de desvio padrão do IMC (Índice de Massa Corporal); PA: pressão arterial; CT: colesterol total; TG: triglicérides; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TSH: hormônio estimulante da tireoide; AST: aminotransferases de aspartato; ALT: aminotransferases de alanina.

Tabela 2: Evolução dos dados antropométricos no decorrer das sessões de mindfulness

Medidas	Sessão 0	Sessão 1	Sessão 2	Sessão 3	p
IMC (kg/m ²)	29,1 ± 5,12	28,9 ± 3,78	28,7 ± 3,74	29,9 ± 3,81	0,584
CC (cm)	84,9 ± 15,86	83,7 ± 11,65	86,8 ± 14,39	85,4 ± 12,71	0,939
CA (cm)	90,9 ± 15,14	89,5 ± 15,38	93,2 ± 16,49	94,2 ± 15,46	0,568
CQ (cm)	96,1 ± 14,14	95,1 ± 14,15	100,1 ± 14,27	101,5 ± 13,27	0,317
CB (cm)	29,1 ± 4,63	29,3 ± 4,51	30,3 ± 5,26	30,6 ± 5,09	0,443

Legenda: Circunferência da cintura (CC), circunferência abdominal (CA), circunferência do quadril (CQ) e circunferência do braço direito (CB). Os resultados são apresentados como média e desvio padrão e foram comparados pelo teste t. Não houve diferença entre os grupos entre os valores iniciais e finais.

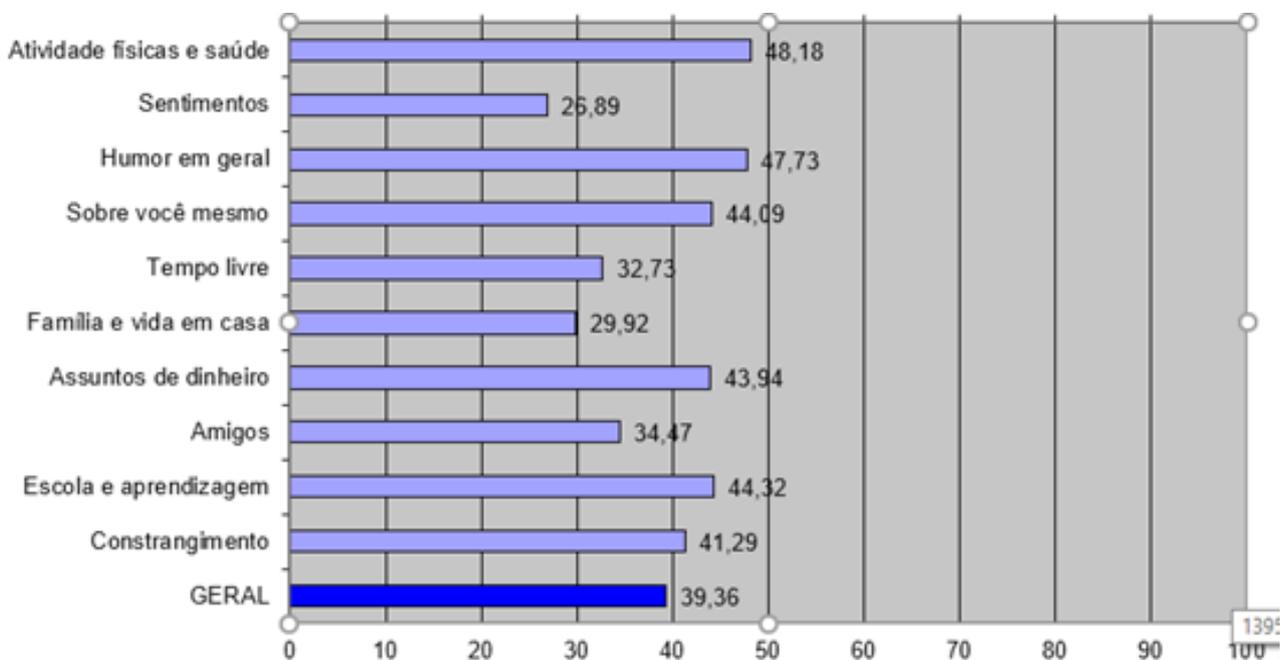


Figura 1: Avaliação da qualidade de vida pelo Questionário de KIDSCREEN-52

DISCUSSÃO

Intervenção a partir da técnica mindfulness foi proposta para tratamento de obesidade infantil, com resultados iniciais modestos. Apesar disso, dados de literatura sugerem que esta pode ser abordagem promissora.

Dificuldades psíquicas, afetivas e relacionais geram comportamento de passividade, baixa autoestima, insegurança, solidão e dificuldade no processo criativo das crianças, tendo a busca excessiva por alimento como sintoma gerador de ansiedade (CAMPANA 2014). A inclusão dos pais foi proposta no grupo visando ser um auxílio no tratamento terapêutico, possibilitando vínculos mais expressivos (CAMPANA 2014, MOREIRA 2014). Observamos que esse objetivo foi realmente alcançado, a partir dos relatos de experiências dos participantes.

Mindfulness auxilia a focalizar a atenção de maneira intencional sobre determinado objeto no momento

presente, sem julgamentos, evitando o automatismo das ações. O treinamento aumenta a capacidade de ampliar a perspectiva sobre determinado assunto quando percebemos as respostas mentais aos estímulos internos e externos, levando ao controle dos sentimentos e emoções. Tais técnicas têm sido utilizadas para auxiliar adultos obesos com problemas de compulsão alimentar a adequar seus comportamentos alimentares, melhorar o humor, aumentar o autocontrole e ainda reduzir sintomas depressivos. No entanto, são escassos programas delineados para adolescentes com inadequado comportamento alimentar (CUNHA 2013, BARNES 2016). Um estudo piloto foi realizado em Nova York com 49 crianças em idade escolar. A maioria das crianças gostou da técnica, porém não houve diferença significativa nos escores relacionados à alimentação atenta e resiliência (LEUNG 2016). Esse resultado corrobora o estudo atual, no qual houve pouca regularidade na prática domiciliar, apesar da técnica ter sido muito apreciada.

Outro estudo qualitativo realizado na Espanha, com 32 participantes de Unidade de Saúde Mental, identificou como as dificuldades mais comuns encontradas relacionadas à prática: ansiedade (37,5%), dificuldade de concentração (43,7%); ausência de sensação corporal durante a prática (15,6%). Também perceberam melhora no estado positivo (87,5%), aumento do humor positivo (62,5%), redução dos sintomas (12,5%), maior sensação de segurança (7,1%); maior habilidade em aceitar suas experiências (46,8%); redução de pensamentos ruminativos (21,8%); melhor respiração (37,5%). (MARTI 2009) Alguns desses aspectos também foram observados no grupo estudado, como: dificuldade de concentração e maior adesão às experiências realizadas efetivamente no grupo.

Baseado no questionário de qualidade de vida, 200 crianças avaliadas por entrevista semiestruturada caracterizam felicidade com referência às necessidades básicas materiais e fisiológicas atendidas, assim como desejos e afeto (GIACOMONNI 2014). No grupo avaliado, houve percepção de qualidade de vida prejudicada em alguns domínios. Uma vez que não houve avaliação prévia, não se consegue determinar a causa desse prejuízo ou mesmo se houve melhora após a prática.

Estudo qualitativo realizado com diferentes profissionais na área de saúde apontou que o trabalho em grupo é uma ferramenta terapêutica que contempla demandas clínicas e familiares que podem ser trabalhadas em conjunto, com equipe qualificada para que haja acolhimento e direcionamentos adequados. Devido à alta complexidade em torno da obesidade infantil, a intervenção com equipe multidisciplinar determina a eficácia do tratamento. (DORNELLES 2013) Por este motivo, a necessidade de um serviço interdisciplinar mais amplo mostra-se de grande importância para um tratamento mais efetivo desse público alvo.

As limitações deste estudo são o curto período de acompanhamento e a idade relativamente elevada dos pacientes. Para avaliar impacto efetivo em doenças crônicas, é necessário tempo de observação maior (DOMBROWSKI, 2014). Além disso, crianças em idade escolar têm hábitos mais enraizados, menos sensíveis a mudanças. Estudos tem mostrado que intervenções contra o ganho de peso na infância são mais eficazes quando são realizados muito precocemente, ainda antes da instalação da obesidade. (BARKIN 2018, PAUL 2018)

CONCLUSÃO

A prática mindfulness em crianças e adolescentes, bem como em seus pais, não mostrou impacto expressivo na redução do peso dos pacientes avaliados. Fatores associados estão a baixa adesão na realização da técnica

em casa, o curto tempo de seguimento e a presença de crianças maiores, com mais dificuldade na mudança de hábitos. Além disso, há que se levar em consideração o fato de a obesidade ser uma doença crônica com múltiplas variáveis influenciadoras.

Entretanto, houve melhora no vínculo entre as crianças e seus responsáveis com algumas mudanças no comportamento familiar, o que poderá, a longo prazo, levar a resultados positivos na qualidade de vida e na melhora dos hábitos alimentares, podendo levar a redução do peso.

Para que possamos ser efetivos no cuidado da obesidade infantil precisamos levar em conta o contexto social em que os pacientes estão inseridos. A promoção do padrão de parentalidade mindfull, como observado neste estudo, pode promover relações familiares mais satisfatórias e positivas melhorando o bem-estar das crianças e adolescentes. Além disso, a proposta pode ser uma estratégia de custo acessível e de pouca complexidade para o atendimento a crianças e adolescentes com obesidade.

REFERÊNCIAS

- ABREU, L. C. Obesidade e condições relacionadas à obesidade secundária na interface do crescimento e desenvolvimento. **Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano**, v. 21, n. 1, p.7-10, apr. 2011.
- BARKIN, S. L. et al. Effect of a behavioral intervention for underserved preschool-age children on change in Body Mass Index: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 320, n. 5, p. 450-60, aug. 2018.
- BARNES, V. A.; KRISTELLER, J. L. Impact of Mindfulness – Based eating awareness on diet and exercise habits in adolescents. **International Journal of Complementary & Alternative Medicine**. v. 3, n. 2, feb. 2016.
- BAYER, A. A. A. et al. Intervenção grupal em pacientes com obesidade e seus familiares: relato de experiência. **Psicologia Ciência e Profissão**, v. 30, n. 1, p. 200-211, dec. 2010.
- BREWER, J. A. et al. Can Mindfulness Address Maladaptive Eating Behaviors? Why Traditional Diet Plans Fail and How New Mechanistic Insights May Lead to Novel Interventions. **Frontiers in Psychology**, v.9, p. 1418-29, sep. 2018.
- BROWN, K. W, RYAN, R. M. The benefits of being present: Mindfulness and its role in psychological well-being. **Journal of Personality and Social Psychology**, v. 84, n. 4, p. 822-848, apr. 2003.
- CAMPANA, N. T.C.; GOMES, I. C.; LERNER, R. Contribuições da clínica da parentalidade no atendimento de um caso de obesidade infantil. **Psicologia Clínica**, v. 26, n. 2, p. 105-119, jul./dec. 2014.
- COELHO, G. D. et al. Avaliação do autoconceito de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. **Revista Brasileira de Qualidade de Vida**, v. 8, n. 3, p. 204-217, jul./set. 2016.

- COSTA, C. S. M. A relação entre as orientações de vinculação e a parentalidade mindful em mães de crianças e adolescentes: O papel mediador das dificuldades de regulação emocional e do stress percebido. Universidade de Coimbra. Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação. 2016.
- CUNHA, M.; GALHARDO, A.; PINTO-GOUVEIA, J. Child and Adolescent Mindfulness Measure (CAMM): Study of the Psychometric Properties of the Portuguese Version. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 26, n. 3, p.459-468, jul./set. 2013.
- DORNELLES, A. D.; ANTON, M. C. A percepção dos profissionais da saúde acerca da atenção ao sobrepeso e à obesidade infantil no Sistema Único de Saúde (SUS). **Aletheia**, s/v., n. 41, p. 53-66, may./ago. 2013.
- DOMBROWSKI, S. U.; KNITTLE, K., AVENELL, A., ARAÚJO-SOARES, V., and SNIEHOTTA, F. F. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled. **British Medical Journal**, v. 14, n. 348, p. 2646, may. 2014.
- GIACOMONI, C. H.; SOUZA, L. K.; HUT, C. S. A visão das crianças sobre a felicidade. **Revista Quadrimestral da Associação Brasileira de Psicologia Escolar e Educacional**, v. 18, n. 1, p. 143-50, jan./apr. 2014.
- GUEDES, P. D.; GUEDES, J.E.R.P. Translation, cross-cultural adaptation and psychometric properties of the kidscreen-52 for the brazilian population. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, n. 3, p.364-71, set. 2011.
- LEUNG, M. M. Mindfulness-based Piloto Study to Reduce Childhood Obesity Risk in Underserved Urban Children: Preliminary Findings. **Journal of Nutrition Education and Behavior**, v. 48, n. 7S, p.S95, jul. 2016.
- LÓPEZ, A.L.S Effectiveness of the Mindfulness-Based Stress Reduction Program on Blood Pressure: A Systematic Review of Literature **Worldviews on Evidence-Based Nursing**, v. 15, n. 5, p. 344-52, dec. 2018.
- LOURENÇO, M.; SANTOS, C; CARMO, I. Estado nutricional e hábitos alimentares em crianças de idade pré-escolar. **Revista de Enfermagem**, v. serIV, n. 1, p. 7-14, fev./mar. 2014.
- MARTI, A. C.; BARRACHINA, M. T. M. The effects of mindfulness-based cognitive therapy: a qualitative approach. **Psychology in Spain**, v. 13, n. 1, p. 9-16, jan. 2009.
- MEDEIROS, C. C. M. et al. Estado nutricional e hábitos de vida em escolares. **Revista Brasileira de Crescimento Desenvolvimento Humano**, v. 21, n. 3, p. 789-797, jan. 2011.
- MEDEIROS, R. C. A parentalidade na perspectiva do mindfulness: Estudo do papel mediador da vinculação aos pais na relação entre a parentalidade mindful e a qualidade de vida de crianças e adolescentes. Universidade de Coimbra. Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação (dissertação de mestrado). 2015.
- MOREIRA, M. S. F. et al. Doenças associadas à obesidade infantil. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 35, n. 1, p. 60-66, jan./jun.2014.
- PAUL, I. M. et al. Effect of a responsive parenting educational intervention on childhood weight outcomes at 3 years of age the INSIGHT randomized clinical trial. **JAMA**, v. 320, n. 5, p. 461-68, aug. 2018.
- PIRES, J. G.; NUNES, M. F. O. Instrumentos para avaliar o construto mindfulness: uma revisão. **Avaliação Psicológica**, v. 14, n. 3, p. 329-338, dec. 2015.
- PIVARUNAS, B. et al. Mindfulness and Eating Behavior in Adolescent Girls at Risk for Type 2 Diabetes. **International Journal of Eating Disorders**, v. 48, n. 6, p. 563-569, sep. 2015.
- PONTE MÁRQUEZ, P.H et al. Benefits of mindfulness meditation in reducing blood pressure and stress in patients with arterial hypertension. **Journal of Human Hypertension**. v. 36, p. 294-5, nov. 2018.
- PRIYA, G; KALRA, S. Mind-Body Interactions and Mindfulness Meditation in Diabetes. **European Endocrinology**, v. 14, n. 1, p. 35-41, apr. 2018.
- RAZAVI, N.; AHADI, H; FOROOSHANI, G. S. Comparison between Cognitive Behavioral Therapy and Mindfulness in Reducing Weight and Improvement of Health in Obese and Over Weighted Children. **International Journal of Humanities and Cultural Studies**. v. 1, n. 1, p. 1972-1986, dec. 2015.
- World Health Organization. Report of the commission on ending childhood obesity. Janeiro, 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204176/1/9789241510066_eng.pdf?ua=1&ua=1. Acesso em 16 fev. 2019
- ZORNIG, S. M. A. Tornar-se pai, tornar-se mãe: o processo de construção da parentalidade. **Tempo Psicanalítico**, v. 42, n. 2, p. 453-470, jun. 2010.

Ed. Física



MESTRADO E ESPECIALIZAÇÃO

A Faculdade de Educação Física e Desportos da Universidade Federal de Juiz de Fora (FAEFID/UFJF) oferece o curso de Mestrado em Educação Física, em associação com o Departamento de Educação Física da Universidade Federal de Viçosa (DES/UFV). As áreas de concentração são: Movimento Humano Saúde e Desempenho; Movimento Humano Sociedade e Cultura. O mestrado visa atender à demanda por recursos humanos altamente qualificados gerada pelos vários cursos de graduação e especialização em Educação Física e áreas correlacionadas.

Os cursos de Especialização oferecidos pela FAEFID/UFJF, além do aperfeiçoamento profissional, buscam desenvolver competência em pesquisa em Educação Física e áreas afins. Estes Cursos proporcionam aos egressos a aquisição de conhecimento e habilidades necessárias à prática profissional e ao prosseguimento de seus estudos. Os cursos são: Aspectos Biodinâmicos do Movimento Humano; Aspectos Metodológicos e Conceituais da Pesquisa Científica; Atividade Física em Saúde e Reabilitação Cardíaca; Ciência do Treinamento Desportivo e Gestão do Esporte.

FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Campus Universitário – Faculdade de Educação Física

Bairro Martelos – Juiz de Fora – MG CEP: 36036-300

E-mail: mestrado.edufisica@uff.edu.br

Site: www.uff.br/faefid

Telefone: (32) 2102-3292 / (32) 2102-3291

 Bárbara Bruna Abreu de Castro^{1,2,3},
Kaique Arriel^{1,2},
Petrus Renó^{1,2},
Hélady Sanders Pinheiro^{1,2,3}

¹Laboratório de Nefrologia Experimental e Núcleo Interdisciplinar de Estudos em Animais de Laboratório – NIDEAL, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Brasil.

²Centro de Biologia da Reprodução, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Brasil.

³Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Bárbara de Castro**
Rua das Platinas s, 300, Bl.5,
Ap.104. Marilândia
CEP: 36039-410
Juiz de Fora – MG
✉ barbarabac@yahoo.com.br

Submetido: 07/01/2019
Aceito: 22/01/2018

RESUMO

Introdução: a prevalência da obesidade e de outras doenças relacionadas está aumentando em todo o mundo de forma preocupante. Caracterizada pelo aumento do peso corporal ou do acúmulo excessivo de gordura corporal, a obesidade tem sido associada ao aumento da mortalidade decorrente de maior incidência de hipertensão, diabetes e vários tipos de câncer. Os modelos animais fornecem dados fundamentais para a compreensão dos parâmetros básicos que regulam os componentes do nosso balanço energético. **Objetivo:** esta revisão selecionou artigos que utilizaram modelos animais (ratos e camundongos) de obesidade focando nas principais alterações metabólicas causadas pela obesidade com o objetivo de apresentar os principais modelos utilizados nos últimos 5 anos. **Material e Métodos:** Foram realizadas duas buscas na base de dados PubMed utilizando as expressões: "obesity" AND "metabolism" AND "animal model" AND "mice" e "obesity" AND "metabolism" AND "animal model" AND "rat", sendo selecionados os estudos considerados mais relevantes a partir dos critérios: descrição detalhada do modelo experimental e análise dos parâmetros metabólicos de interesse: peso, perfil lipídico e perfil glicêmico. Outras referências foram utilizadas para elucidar melhor os modelos encontrados e também aqueles que não foram citados, mas, que possuem importância no entendimento da evolução dos modelos animais de obesidade. **Resultados:** A espécie mais utilizada foi o camundongo, o sexo predominante foi o masculino, a faixa etária dos roedores variou de neonatos até 44 semanas e o período de acompanhamento chegou até 53 semanas. A obesidade foi confirmada pelo aumento significativo do peso e na maioria dos estudos foram encontradas alterações no metabolismo lipídico e glicêmico. Encontramos cinco grupos de mecanismos de indução da obesidade porém a maioria dos estudos utilizou dietas hiperlipídicas, modelo que mais se assemelha às alterações metabólicas encontradas em humanos. **Conclusão:** Investigar as causas e efeitos da obesidade induzida em modelos experimentais pode fornecer uma melhor compreensão da fisiopatologia da obesidade, e proporcionar novas opções de prevenção e tratamento.

Palavras-chave: metabolismo, modelos animais, obesidade, roedores

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of obesity and other related diseases is increasing worldwide worrisome. Characterized by increased body weight or excessive accumulation of body fat, obesity has been associated with increased mortality due to higher incidence of hypertension, diabetes and many types of cancer. Animal models provide key data for understanding the basic parameters that regulate the components of our energy balance. **Objective:** This review selected articles that used animal models (mice and mice) for obesity focusing on the main metabolic changes caused by obesity in order to present the main models used in the last 5 years. **Material and Methods:** Two searches were performed in the PubMed database using the expressions "obesity" AND "metabolism" AND "animal model" AND "mice" and "obesity" AND "metabolism" AND "animal model" AND "rat". We selected the papers considered more relevant from the criteria: detailed description of the experimental model and analysis of the metabolic parameters of interest: weight, lipid profile and glycemic profile. Other references were used to better elucidate the models found and also those that were not mentioned, but we considered important for the understanding of the evolution of animal models of obesity. **Results:** Mouse was the most used species, the predominant gender was male, the rodent age ranged from neonates up to 44 weeks and the follow-up period reached up to 53 weeks. Obesity was confirmed by a significant weight gain and most studies showed alterations in lipid and glycemic metabolism. We found five groups of induction of obesity, but the majority of studies applied hiperlipidic diets, model which better mimics metabolic changes found in humans. **Conclusion:** Investigating the causes and effects of induced obesity in experimental models may provide a better understanding of the pathophysiology of obesity, creating new options for prevention and treatment.

Keywords: animal models, metabolism, obesity, rodentia

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença que vem sendo amplamente estudada nos últimos anos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), temos hoje no mundo 1,9 bilhão de adultos com excesso de peso, sendo 650 milhões de obesos (Who, 2016). No Brasil, estima-se que sejam diagnosticados 1 milhão de casos de obesidade por ano (Vigitel, 2016). Sabe-se que a etiologia da doença é multifatorial e que sua incidência pode estar associada às mudanças nos hábitos alimentares, predisposição genética e sedentarismo (Chaput, Perusse et al., 2014; Hruby, Manson et al., 2016). O desequilíbrio entre as calorias ingeridas durante as refeições e as calorias consumidas durante as atividades físicas diárias resulta no acúmulo de gordura corporal, na forma de lipídios, predominantemente no tecido adiposo (Speakman, Hambly et al., 2008; Kaiyala; Schwartz, 2011).

De acordo com o índice de massa corporal (IMC), o grau de obesidade pode ser identificado, sendo considerado obeso grau 1 o indivíduo que apresenta IMC entre 30 e 34,9 kg/m², obeso grau 2 aquele com IMC entre 35 e 39,9 kg/m² e obeso grau 3 aquele com IMC acima de 40 kg/m² (Who, 2016). As consequências clínicas da elevação do IMC envolvem o aumento do risco de problemas graves de saúde, como alterações cardiovasculares, diabetes tipo 2, câncer e a diminuição da expectativa de vida (Kopelman, 2007; Guh, Zhang et al., 2009).

A compreensão dos fatores que regulam a ingestão e o gasto de energia e a elucidação dos mecanismos que envolvem o acúmulo de lipídios são de grande importância na busca de tratamentos para a obesidade. Grande parte dos achados sobre o assunto se deu graças às pesquisas utilizando modelos experimentais de obesidade, fundamentais no entendimento da fisiopatologia da doença (Speakman, Hambly et al., 2008). Atualmente, os modelos disponíveis mais utilizados, em sua grande maioria de roedores, são produto da interação gene-ambiente que fundamentam a maioria dos casos de obesidade humana. Os animais nos permitem obter respostas em um menor espaço de tempo, uma vez que 10 dias na vida de um rato são aproximadamente 1 ano em humanos quando se comparam alterações no peso corporal (Von Diemen, Trindade et al., 2006). Existem diferentes modelos experimentais de obesidade e a indução da mesma pode ser realizada por modificações neuroendócrinas, dietéticas ou genéticas (Lutz; Woods, 2012; Barrett, Mercer et al., 2016).

O objetivo desta revisão é apresentar alguns exemplos de estudos com animais que foram submetidos à indução da obesidade, publicados nos últimos 5 anos e descrever os principais modelos experimentais utilizados, na tentativa de nortear pesquisas futuras na área.

MATERIAL E MÉTODOS

Nesta revisão foram incluídos artigos originais que

utilizaram modelos experimentais de obesidade (ratos e/ou camundongos). Realizou-se uma busca na base de dados eletrônica PubMed, utilizando as expressões de busca 1 - "obesity" AND "metabolism" AND "animal model" AND "mice" e 2 - "obesity" AND "metabolism" AND "animal model" AND "rat". Foram considerados estudos publicados em revistas científicas entre os anos de 2013 a 2018, em inglês, e selecionados somente aqueles considerados mais relevantes seguindo os critérios de elegibilidade: 1. descrição detalhada do modelo experimental (espécie, linhagem, sexo, idade, tempo de indução da obesidade) e 2. análise de parâmetros metabólicos de interesse: peso, perfil lipídico (colesterol e/ou triglicerídeos) e perfil glicêmico (glicemia em jejum e/ou teste de tolerância a glicose). Os critérios de exclusão foram: 1. estudos que não incluíram os critérios de elegibilidade; 2. revisões; 3. estudos de caso; 4. estudos retrospectivos e 5. estudos observacionais. Além dos estudos selecionados, foram inseridas referências para elucidar melhor as questões relacionadas com a fisiopatologia da obesidade em modelos animais não mencionados na pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na pesquisa do estudo, foram encontrados 199 artigos a partir da busca eletrônica no banco de dados PubMed e destes, 30 artigos foram incluídos nesta revisão. De acordo com os critérios de seleção descritos na metodologia, 145 não preenchiam os critérios, 4 foram eliminados por serem de outro idioma e 20 eram revisões. A Tabela 1 contém os artigos selecionados para revisão de acordo com os resultados utilizados para este estudo, e os principais dados encontrados.

A espécie predominante nos estudos foi o camundongo, a faixa etária dos estudos que utilizaram ratos variou de neonatos até 12 semanas, enquanto para ratos a idade dos animais no início da indução da obesidade foi de neonatos à 44 semanas. A maioria dos trabalhos selecionados nesta revisão utilizou animais machos e o período de acompanhamento variou de 4 a 53 semanas. Neste modelos, obesidade foram confirmada pelo aumento significativo do peso e em 60% dos estudos foram avaliadas as alterações no metabolismo lipídico e glicêmico.

Lesão do núcleo ventromedial do hipotálamo (LNVH)

Alguns modelos animais de indução da obesidade são produzidos através da lesão do núcleo ventromedial do hipotálamo (LNVH), em que se utilizam dois métodos: administração de glutamato monossódico (GMS) ou lesão elétrica direta (Von Diemen, Trindade et al., 2006). A administração do GMS em ratos recém-nascidos causa leva ao desenvolvimento da obesidade

devido à falta de controle entre a absorção e gasto de energia. Não se sabe bem por qual mecanismo o GMS causa a LNVH, porém, é relatado aumento da produção de leptina (Nakagawa, Ukai et al., 2000; Madhavadas, Kutty et al., 2014).

A leptina é um hormônio produzido principalmente pelos adipócitos ou células gordurosas, e sua concentração varia de acordo com a quantidade de tecido adiposo (Barrett, Mercer et al., 2016). Este hormônio está relacionado à sensação de saciedade com efeito sobre o controle do apetite, entretanto, a lesão ventromedial hipotalâmica impede seu efeito. A obesidade induzida por lesão elétrica direta também interfere nos níveis de leptina através da LNVH por meio da passagem de corrente elétrica. Neste modelo, os animais apresentam hiperfagia, que consiste no descontrole da ingestão de alimentos. Uma de suas limitações se encontra na dificuldade em padronizar a localização dos eletrodos e consequentemente o ponto de lesão (Shimizu, Yamazaki et al., 2003).

A obesidade induzida por essas formas (GMS e lesão elétrica) perderam grande parte de sua importância desde a introdução de animais geneticamente modificados que permitiram maior especificidade em qual região do cérebro é produzida a lesão (Lutz e Woods, 2012). Somente um estudo encontrado em nossa pesquisa utilizou o modelo de GMS, o que mostra que nos dias de hoje outros modelos mais específicos estão sendo mais utilizados. Neste caso específico, o modelo foi utilizado com o objetivo de analisar deficiências cognitivas semelhantes a doença de Alzheimer (DA) juntamente com a obesidade caracterizada pelo aumento do índice de massa corporal e dos níveis séricos de glicose (Madhavadas, Kutty et al., 2014).

Manipulação genética

São vários os modelos genéticos para o estudo da obesidade. Nos últimos anos, roedores geneticamente modificados ou knockout foram utilizados para auxiliar no estudo dos genes que influenciam a sensação de saciedade e as causas da obesidade (D'souza A, Asadi et al., 2014; Bao, Ma et al., 2015; Ishii, Motohashi et al., 2015; Suzuki, Nakahara et al., 2017). Mutações espontâneas que levam à obesidade foram descritas anteriormente, porém, a descoberta da leptina revolucionou os estudos no campo da regulação do metabolismo energético, resultado do trabalho com modelos animais (Kanasaki e Koya, 2011; Lutz e Woods, 2012). Atualmente já foram caracterizados geneticamente cerca de 10 mutações em genes específicos que causam obesidade (Speakman, Hambly et al., 2007; 2008). Os camundongos ob/ob (Zhang, Proenca et al., 1994), db/db (Bahary, Leibel et al., 1990) e o rato obeso Zucker (fa/fa) (Zucker e Zucker, 1961) são modelos clássicos de perda espontânea de

função de um único gene, mutação que gera obesidade maciça. Camundongos ob/ob possuem uma deleção do par de genes que codifica a produção de leptina, já as mutações presentes no camundongo db/db e no Rato Zucker envolvem o receptor da leptina (Zucker e Zucker, 1961; Bahary, Leibel et al., 1990; Zhang, Proenca et al., 1994).

Camundongos ob/ob possuem uma mutação no gene denominado gene obeso (ob). A mutação ob/ob é recessiva e os camundongos mutantes ganham peso rapidamente ao longo de suas vidas, eventualmente atingindo peso três vezes maior (Ingalls, Dickie et al., 1950). Ocorre deleção de um único par de bases na região codificadora da leptina fazendo com que os camundongos apresentem excessivo consumo alimentar levando à obesidade, diabetes tipo 2 e resistência à insulina com hiperinsulinemia (Kanasaki e Koya, 2011). O camundongo ICR-Daruma possui duas mutações de bases na sequência do gene do receptor da leptina que podem estar relacionadas às variações responsáveis pelo acúmulo de gordura (Nakahara, Bannai et al., 2013). Um dos estudos encontrados em nossa busca produziu um modelo de obesidade por meio do cruzamento do camundongo ICR-Daruma com a linhagem C57BL/6J. Os camundongos C57BL/6J-Daruma não apresentaram perda das características dos camundongos ICR-Daruma e exibiram características relacionadas somente ao metabolismo da glicose (Suzuki, Nakahara et al., 2017).

O rato Zucker, possui uma mutação autossômica espontânea no gene *Lepr* e desenvolve um fenótipo de hiperfagia que conduz à obesidade mórbida, intolerância à glicose e resistência à insulina (Bray, 1977). Embora os ratos Zucker tenham sido frequentemente usados para estudar diabetes tipo 2, eles não apresentam um nível típico de glicose no sangue. Estudos encontrados em nossa pesquisa, descreveram um modelo de rato knockout do receptor de leptina com características dos modelos de roedores existentes, com hiperglicemia transitória comum em camundongos db/db e com o início tardio da intolerância à glicose presente nos ratos Zucker (D'souza A, Asadi et al., 2014; Bao, Ma et al., 2015). Estes estudos utilizaram a base genética do Rato Sprague Dowley e criaram um knockout do gene *Lepr*, analisando ambos os sexos. Os dois estudos demonstraram no modelo: obesidade grave, hiperfagia, dislipidemia e complicações parciais do diabetes, diferindo somente quanto à glicose no sangue das fêmeas com menor período de acompanhamento (D'souza A, Asadi et al., 2014; Bao, Ma et al., 2015). Os ratos espontaneamente diabéticos Torii *Lepr* fa (SDT), que são gerados pela introdução do alelo fa do rato Zucker no genoma do rato SDT, representam um novo modelo de diabetes tipo 2 obeso. Os ratos com SDT apresentam hiperfagia que leva a obesidade associada a hiperglicemia, hiperinsulinemia e hiperlipidemia

conforme descrito em um dos trabalhos encontrados em nossa pesquisa (Ishii, Motohashi et al., 2015).

Dietas suplementadas com gordura ou carboidratos

Por se tratar de um modelo simples e que mais se assemelha à realidade da obesidade em humanos, os modelos animais de obesidade obtidos através de dietas hipercalóricas tem sido amplamente utilizados no estudo das alterações metabólicas ligadas à obesidade (Lai, Chen et al., 2015; Sladek, Stevens et al., 2015; Grasa-Lopez, Miliar-Garcia et al., 2016). Nestes modelos, os animais reproduzem melhor o estado de obesidade comum em humanos do que a maioria dos modelos geneticamente modificados e podem ser a melhor escolha para testar estratégias terapêuticas (Lutz e Woods, 2012; Barrett, Mercer et al., 2016).

Em nossa pesquisa, encontramos uma série de estudos (24) que utilizaram desta metodologia para indução da obesidade (Hvid, Blouin et al., 2013; Sanghez, Razzoli et al., 2013; Oliveira, Santos et al., 2014; Saleh, El-Maraghy et al., 2014; Donner, Elliott et al., 2015; Kulkarni, Jaji et al., 2015; Lai, Chen et al., 2015; Sladek, Stevens et al., 2015; Baldassano, Amato et al., 2016; Ferramosca, Conte et al., 2016; Grasa-Lopez, Miliar-Garcia et al., 2016; Marin, Rosso et al., 2016; Tung, Lin et al., 2016; Ezquer, Bahamonde et al., 2017; Nascimento-Sales, Fredo-Da-Costa et al., 2017; Ojo, Simenson et al., 2017; Oliveira, Chaves et al., 2017; Porras, Nistal et al., 2017; Sadowska, Gebczynski et al., 2017; Sharma, Kim et al., 2017; Xu, Ye et al., 2017; Li, Feng et al., 2018; Tasyurek, Eksi et al., 2018; Watanabe, Kumazaki et al., 2018) (Tabela 1).

São vários os tipos de dietas e tanto as dietas suplementadas com maior percentual de carboidratos como as suplementadas com maior conteúdo de lipídios, atingem valores hipercalóricos com elevado ganho energético. Tais dietas, chamadas de obesogênicas, promovem hiperfagia, acúmulo de gordura visceral e resistência insulínica. (Oliveira, Santos et al., 2014; Saleh, El-Maraghy et al., 2014; Donner, Elliott et al., 2015; Sadowska, Gebczynski et al., 2017).

Uma dieta rica em gordura causa aumento significativo no peso corporal dos animais a partir de 4 semanas de tratamento dietético (Ferramosca, Conte et al., 2016; Ojo, Simenson et al., 2017). Na maioria dos casos, são utilizadas as dietas com 45% ou 60% de ganho energético proveniente da gordura (Hvid, Blouin et al., 2013; Sanghez, Razzoli et al., 2013; Kulkarni, Jaji et al., 2015; Baldassano, Amato et al., 2016; Tung, Lin et al., 2016; Ezquer, Bahamonde et al., 2017) que não apenas aumenta a massa gorda, mas também afeta os perfis lipídicos e glicêmicos (Porras, Nistal et al., 2017; Sharma, Kim et al., 2017; Li, Feng et al., 2018).

Predominantemente são utilizados camundongos

da linhagem C57BL/6J, que possuem maior pré-disposição ao ganho de peso pelo consumo excessivo de calorias (Nascimento-Sales, Fredo-Da-Costa et al., 2017). Considerado o modelo animal padrão ouro da obesidade induzida por dieta, esses animais se tornam obesos com maior adiposidade, glicemia de jejum, triglicérides e colesterol total quando alimentados com dieta hiperlipídica (Nascimento-Sales, Fredo-Da-Costa et al., 2017).

Embora seja um modelo simples de indução da obesidade, as dietas manipuladas com formulações constantes de gordura e carboidratos trazem a desvantagem de não reproduzir bem o hábito de escolha da alimentação da maioria da população humana (Barrett, Mercer et al., 2016; Marin, Rosso et al., 2016; Xu, Ye et al., 2017). Modelos alimentares com o uso das chamadas dietas de "cafeteria" podem imitar melhor a situação humana, onde os animais são expostos à dietas obesogênicas humanas contemporâneas (Zeeni, Dagher-Hamalian et al., 2015; Oliveira, Chaves et al., 2017; Marine-Casado, Domenech-Coca et al., 2018).

Sobrecarga materna e exposição a dietas ricas em gordura

O ambiente intrauterino pode influenciar no controle do equilíbrio do metabolismo energético de mamíferos. Alimentar mães de roedores com dietas hipercalóricas tem um efeito importante sobre seus filhotes (Lutz e Woods, 2012). Mães alimentadas com dietas ricas em gordura, açúcar e sal apresentam prole com tendência a hiperfagia e preferência por alimentos gordurosos, açucarados e salgados (Bayol, Farrington et al., 2007). Além disso, essas dietas, principalmente as ricas em carboidratos, estão relacionadas em longo prazo ao desenvolvimento de intolerância à glicose na prole, com consequências endócrino-metabólicas e risco em se desenvolver obesidade e diabetes (Alzamendi, Zubiria et al.). As alterações nos filhotes podem ser justificadas por respostas adaptativas às condições ambientais específicas durante os estágios iniciais da vida. Essas respostas adaptativas fetais, através de modificações epigenéticas estabelecem um padrão de expressão gênica modulando o neurodesenvolvimento, a sinalização e a plasticidade sinápticas em regiões seletivas do sistema de recompensa (Montalvo-Martinez, Maldonado-Ruiz et al., 2018). Este modelo é utilizado para avaliação das relações epigenéticas no desenvolvimento da obesidade na prole e mas não foi citado em nenhum dos estudos inseridos nessa revisão.

A superalimentação pós-natal - redução de ninhadas

Condições precoces de alimentação podem

Tabela 1: Diferentes modelos utilizados para indução da obesidade e as alterações corporais e metabólicas induzidas, organizados pelo mecanismos de indução do ganho de peso.

Autores	Linhagem	Sexo	Idade	Peso inicial	Modelo de indução da obesidade	Tempo de indução da obesidade/acompanhamento	Peso	Colesterol	Triglicérides	Glicose
Madhavadas, 2014	Ratos Sprague-Dawley	Macho	Neonato	N.I.	LNVH: Glutamato monossódico (4mg/g) IP 14 dias	12 meses	+	+	0	+
Bao, 2015	Ratos Sprague-Dawley Lepr - / -	Macho Fêmea	4 semanas	Aproximadamente 100g	Modelo genético: Rato knockout do receptor de leptina.	8 meses	+	+	+	+
D'Souza, 2014	Ratos Sprague-Dawley Lepr - / -	Macho Fêmea	Neonato	Aproximadamente 100g	Modelo genético: deficiência em leptina	36 semanas	+	+	+	+
Ishii, 2015	Rato SDT Lepr ^{fa}	Fêmea	8 semanas	328 g	Modelo genético: Rato espontaneamente diabéticos pela introdução do alelo <i>fa</i> .	32 semanas	+	+	+	+
Suzuki, 2017	Camundongos C57BL / 6J-Daruma	Macho Fêmea	Neonato	Aproximadamente 9 g	Modelo genético: camundongo com elevada concentração de leptina	53 semanas	+	+	-	+
Saleh, 2014	Rato Wistar	Macho	N.I.	80-120 g	Dieta: rica em gordura + estreptozotocina.	8 semanas	+	+	+	+
Donner, 2015	Rato Wistar	Macho	12 semanas	500g	Dieta: obesogênica	28 semanas	+	+	+	+

Tabela 1: Continuação

Grasa-López, 2016	Ratos Wistar	Macho	6 semanas	180 g	Dieta: hiperlipídica	8 semanas	+	+	+	+
Oliveira, 2017	Ratos Wistar	Macho	3 semanas	N.I.	Dieta: rica em sacarose	21 semanas	+	+	+	+
Ferramosca, 2016	Ratos Sprague-Dawley	Macho	N.I.	N.I.	Dieta: hiperlipídica	4 semanas	+	-	+	+
Sladek, 2015	Ratos Sprague-Dawley DIO (diet-induced obesity)	Macho	9 semanas	Aproximadamente 200g	Dieta: hipercalórica	6 semanas	+	+	+	+
Xu, 2017	Camundongos C57BL / 6J	Macho	6 semanas	Aproximadamente 26/27g	Dieta: hiperlipídica	48 semanas	+	+	0	+
Ezquer, 2017	Camundongos C57BL / 6	Macho	5 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica	30 semanas	+	+	+	+
Ojo, 2017	Camundongos C57BL/6	Macho	7 semanas	Aproximadamente 22,5g	Dieta: hiperlipídica	12 semanas	+	+	0	+
Li, 2018	Camundongos Kunming (KM)	Macho	44 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica + estreptozocina	6 semanas	+	+	+	+
Nascimento-Sales, 2017	Camundongos C57Bl / 6J Camundongos FVB / N	Macho	8 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica	10 semanas	+	+	-	Diminuído em relação ao controle

Tabela 1: Continuação

Sadowska, 2017	Camundongos das linhagens H-BMR e L-BMR	Macho	12 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica e hipercalórica	16 semanas	+	+	+	+
Tung, 2016	Camundongo C57BL/6	Macho	5 semanas	Aproximadamente 20g	Dieta: hiperlipídica	18 semanas	+	+	-	+
Marin, 2016	Camundongo C57BL/6	Macho Fêmea	Neonato	Aproximadamente 10g	Dieta: hiperlipídica	16 semanas	+	+	-	Diminuiu nas fêmeas
Oliveira, 2014	Camundongo C57BL/6	Macho	12 semanas	Aproximadamente 22g	Dieta: rica em gordura e sacarose	8 semanas	+	+	+	+
Hvid, 2013	Camundongo C57BL/6	Macho	6 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica	12 semanas	+	N.I.	+	+
Sanghez, 2013	Camundongo CD1	Macho	16 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica + estresse psicossocial	5 semanas	+	+	+	+
Kulkarni, 2015	Camundongo C57BL/6J	Macho	5 semanas	13–18 g	Dieta: rica em gordura e frutose	8 semanas	+	+	+	+
Lai, 2015	Camundongo C57BL/6J	Macho	6 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica	16 semanas	+	+	+	+
Baldassano, 2016	Camundongo C57BL/6J	Macho	4 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica	12 semanas	+	+	+	+
Tasyurek, 2018	Camundongo				Dieta: rica em gordura + estroptozotocina		+	+	+	+

Tabela 1: Continuação

Porras, 2017	Camundongos C57BL / 6J	Macho	7 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica	16 semanas	+	+	+	+
Watanabe, 2018	Ratos WKY	Macho	10 semanas	Aproximadamente 250g	Dieta: hiperlipídica	6 semanas	-	+	+	-
Sharma, 2017	Camundongos C57BL / 6J	Macho	7 semanas	Aproximadamente 20g	Dieta: hiperlipídica	10 semanas	+	+	+	+
Han, 2014	Camundongos ICR	Macho	3 semanas 6 semanas	23,7g 33,1g	Alimentação restritiva: alimentação em dias alternados com 1/3 do valor médio ingerido pelo grupo controle.	8 semanas	+	+	-	+
Tasyurek, 2018	Camundongo				Dieta: rica em gordura + estreptozotocina		+	+	+	+

N.I., não informado; +, aumento com relação aos controles; -, sem diferença com relação aos controles; 0, não quantificado

apresentar um papel importante no desenvolvimento da obesidade. Devido ao fenômeno da plasticidade genômica, o período neonatal pode ser responsável pela apresentação de diversos fenótipos presentes na vida adulta, pois modificações epigenéticas podem impactar na expressão de genes, tais como aqueles responsáveis pelo desenvolvimento de doenças crônicas como a obesidade (Li, Guenancia et al., 2016). A redução artificial do tamanho da ninhada em roedores é um modelo já estabelecido que propicia tais modificações, porém, não encontramos este modelo sendo utilizado nos estudos analisados. Através da redução pela metade do número de filhotes da ninhada, é possível promover a superalimentação precoce naqueles que permanecem com a mãe. Estes filhotes tendem a apresentar acumulação rápida de lipídios, obesidade e hiperglicemia (Schmidt, Fritz et al., 2001). Já na vida adulta, estes apresentam alterações persistentes como sobrepeso, hiperfagia, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, dislipidemia, aumento da pressão sanguínea e glomerulosclerose (Portella, Silveira et al., 2015). A inflamação do tecido adiposo neste modelo pode ser potencializada quando dietas com elevado teor de gordura na vida adulta são utilizadas (Lutz e Woods, 2012). As modificações epigenéticas responsáveis por mediar estas alterações parecem estar relacionadas a um processo de inflamação hipotalâmica. Esta alteração parece ser diferente daquela presente no modelo de obesidade por suplementação com dietas ricas em gordura, já que neste modelo, tais alterações são reversíveis (Singer e Lumeng, 2017).

Alimentação restritiva

Estudos clínicos mostraram que hábitos alimentares descontrolados, como a diminuição da frequência de alimentação, jejum repetido e excessos recorrentes, estavam relacionados a distúrbios relacionados à obesidade (Ma, Bertone et al., 2003; Berg, Lappas et al., 2009; Jaakkola, Hakala et al., 2013). Um dos estudos encontrados em nossa busca, utilizou deste modelo para avaliar se a sensação repetida de fome era um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica (Han, Kim et al., 2014). O sucesso da restrição calórica como tratamento da obesidade é limitado principalmente pela dificuldade em se manter o consumo restrito durante longos períodos. Existe uma reação compensatória à restrição alimentar pelo ajuste de outros componentes do balanço energético que se opõem ao déficit de energia e dificulta a sustentação da perda de peso produzindo efeito contrário ao esperado (Speakman, Hambly et al., 2007). O desenvolvimento do modelo animal consistiu em diminuir a frequência de alimentação para 1/3 da quantidade consumida pelo grupo controle, em dias alternados durante 3 e 6 semanas. Os indivíduos submetidos à sensação

repetida de fome apresentaram alto risco para o desenvolvimento de obesidade visceral e síndrome metabólica com dislipidemia, esteatose hepática e tendência à hiperglicemia (Han, Kim et al., 2014). Acredita-se que esse estado patológico esteja ligado ao controle da dieta no cérebro. O cérebro responde à fome através de várias interações hipotalâmicas (Dalvi e Belsham, 2012; Orlando, Leone et al., 2018). A sensação de fome leva à produção de neuropeptídeos que aumentam o apetite, enquanto a restrição parcial de alimentos é seguida de excessos compensatórios (Wilding, 2002; Baranowska, Wolinska-Witort et al., 2003).

CONCLUSÃO

As causas e efeitos da obesidade induzida em modelos animais veem sendo investigadas e podem fornecer melhor compreensão da fisiopatologia da doença além de novas propostas de prevenção e tratamento. O melhor modelo para induzir a obesidade é aquele que melhor reproduz suas características fisiopatológicas de interesse. A escolha do modelo para um experimento em particular depende do objetivo do estudo. Estudos em animais têm sido realizados, promovendo alterações neuroendócrinas, dietéticas e genéticas. Em nossa pesquisa encontramos a maioria dos estudos utilizando dietas hiperlipídicas para a indução da obesidade, modelo que mais se assemelha às alterações metabólicas desenvolvidas pelo ser humano nessa condição.

FINANCIAMENTO

Bárbara Bruna Abreu de Castro é apoiada pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existem conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Alzamendi, A., G. Zubiria, et al. High Risk of Metabolic and Adipose Tissue Dysfunctions in Adult Male Progeny, Due to Prenatal and Adulthood Malnutrition Induced by Fructose Rich Diet. **Nutrients**, v.8, n.3, Mar 22, p.178.
- Bahary, N., R. L. Leibel, et al. Molecular mapping of the mouse db mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.87, n.21, Nov, p.8642-6. 1990.
- Baldassano, S., A. Amato, et al. Glucagon-like peptide-2 treatment improves glucose dysmetabolism in mice fed a high-fat diet. **Endocrine**, v.54, n.3, Dec, p.648-656. 2016.

- Bao, D., Y. Ma, et al. Preliminary Characterization of a Leptin Receptor Knockout Rat Created by CRISPR/Cas9 System. **Sci Rep**, v.5, Nov 5, p.15942. 2015.
- Baranowska, B., E. Wolinska-Witort, et al. The role of neuropeptides in the disturbed control of appetite and hormone secretion in eating disorders. **Neuro Endocrinol Lett**, v.24, n.6, Dec, p.431-4. 2003.
- Barrett, P., J. G. Mercer, et al. Preclinical models for obesity research. **Dis Model Mech**, v.9, n.11, Nov 1, p.1245-1255. 2016.
- Bayol, S. A., S. J. Farrington, et al. A maternal 'junk food' diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. **Br J Nutr**, v.98, n.4, Oct, p.843-51. 2007.
- Berg, C., G. Lappas, et al. Eating patterns and portion size associated with obesity in a Swedish population. **Appetite**, v.52, n.1, Feb, p.21-6. 2009.
- Bray, G. A. The Zucker-fatty rat: a review. **Fed Proc**, v.36, n.2, Feb, p.148-53. 1977.
- Chaput, J. P., L. Perusse, et al. Findings from the Quebec Family Study on the Etiology of Obesity: Genetics and Environmental Highlights. **Curr Obes Rep**, v.3, p.54-66. 2014.
- D'souza a, M., A. Asadi, et al. Leptin deficiency in rats results in hyperinsulinemia and impaired glucose homeostasis. **Endocrinology**, v.155, n.4, Apr, p.1268-79. 2014.
- Dalvi, P. S. e D. D. Belsham. Glucagon-like peptide-2 directly regulates hypothalamic neurons expressing neuropeptides linked to appetite control in vivo and in vitro. **Endocrinology**, v.153, n.5, May, p.2385-97. 2012.
- Donner, D. G., G. E. Elliott, et al. Impact of Diet-Induced Obesity and Testosterone Deficiency on the Cardiovascular System: A Novel Rodent Model Representative of Males with Testosterone-Deficient Metabolic Syndrome (TDMetS). **PLoS One**, v.10, n.9, p.e0138019. 2015.
- Ezquer, F., J. Bahamonde, et al. Administration of multipotent mesenchymal stromal cells restores liver regeneration and improves liver function in obese mice with hepatic steatosis after partial hepatectomy. **Stem Cell Res Ther**, v.8, n.1, Jan 28, p.20. 2017.
- Ferramosca, A., A. Conte, et al. A high-fat diet negatively affects rat sperm mitochondrial respiration. **Andrology**, v.4, n.3, May, p.520-5. 2016.
- Grasa-Lopez, A., A. Miliar-Garcia, et al. Undaria pinnatifida and Fucoxanthin Ameliorate Lipogenesis and Markers of Both Inflammation and Cardiovascular Dysfunction in an Animal Model of Diet-Induced Obesity. **Mar Drugs**, v.14, n.8, Aug 3. 2016.
- Guh, D. P., W. Zhang, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v.9, Mar 25, p.88. 2009.
- Han, J. M., H. G. Kim, et al. Repeated sense of hunger leads to the development of visceral obesity and metabolic syndrome in a mouse model. **PLoS One**, v.9, n.5, p.e98276. 2014.
- Hruby, A., J. E. Manson, et al. Determinants and Consequences of Obesity. **Am J Public Health**, v.106, n.9, Sep, p.1656-62. 2016.
- Hvid, H., M. J. Blouin, et al. Treatment with insulin analog X10 and IGF-1 increases growth of colon cancer allografts. **PLoS One**, v.8, n.11, p.e79710. 2013.
- Ingalls, A. M., M. M. Dickie, et al. Obese, a new mutation in the house mouse. **J Hered**, v.41, n.12, Dec, p.317-8. 1950.
- Ishii, Y., Y. Motohashi, et al. Female spontaneously diabetic Torii fatty rats develop nonalcoholic steatohepatitis-like hepatic lesions. **World J Gastroenterol**, v.21, n.30, Aug 14, p.9067-78. 2015.
- Jaakkola, J., P. Hakala, et al. Eating behavior influences diet, weight, and central obesity in women after pregnancy. **Nutrition**, v.29, n.10, Oct, p.1209-13. 2013.
- Kaiyala, K. J. e M. W. Schwartz. Toward a more complete (and less controversial) understanding of energy expenditure and its role in obesity pathogenesis. **Diabetes**, v.60, n.1, Jan, p.17-23. 2011.
- Kanasaki, K. e D. Koya. Biology of obesity: lessons from animal models of obesity. **J Biomed Biotechnol**, v.2011, p.197636. 2011.
- Kopelman, P. Health risks associated with overweight and obesity. **Obes Rev**, v.8 Suppl 1, Mar, p.13-7. 2007.
- Kulkarni, N. M., M. S. Jaji, et al. A novel animal model of metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease and skin inflammation. **Pharm Biol**, v.53, n.8, Aug, p.1110-7. 2015.
- Lai, Y. S., W. C. Chen, et al. Mass-Spectrometry-Based Serum Metabolomics of a C57BL/6J Mouse Model of High-Fat-Diet-Induced Non-alcoholic Fatty Liver Disease Development. **J Agric Food Chem**, v.63, n.35, Sep 9, p.7873-84. 2015.
- Li, J., J. Feng, et al. The Aqueous Extract of *Gynura divaricata* (L.) DC. Improves Glucose and Lipid Metabolism and Ameliorates Type 2 Diabetes Mellitus. **Evid Based Complement Alternat Med**, v.2018, p.8686297. 2018.
- Li, N., C. Guenancia, et al. Short-term moderate diet restriction in adulthood can reverse oxidative, cardiovascular and metabolic alterations induced by postnatal overfeeding in mice. **Sci Rep**, v.6, Jul 28, p.30817. 2016.
- Lutz, T. A. e S. C. Woods. Overview of animal models of obesity. **Curr Protoc Pharmacol**, v.Chapter 5, Sep, p.Unit5 61. 2012.
- Ma, Y., E. R. Bertone, et al. Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. **Am J Epidemiol**, v.158, n.1, Jul 1, p.85-92. 2003.

- Madhavadas, S., B. M. Kutty, et al. Amyloid beta lowering and cognition enhancing effects of ghrelin receptor analog [D-Lys (3)] GHRP-6 in rat model of obesity. **Indian J Biochem Biophys**, v.51, n.4, Aug, p.257-62. 2014.
- Marin, V., N. Rosso, et al. An Animal Model for the Juvenile Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis. **PLoS One**, v.11, n.7, p.e0158817. 2016.
- Marine-Casado, R., C. Domenech-Coca, et al. Intake of an Obesogenic Cafeteria Diet Affects Body Weight, Feeding Behavior, and Glucose and Lipid Metabolism in a Photoperiod-Dependent Manner in F344 Rats. **Front Physiol**, v.9, p.1639. 2018.
- Montalvo-Martinez, L., R. Maldonado-Ruiz, et al. Maternal Overnutrition Programs Central Inflammation and Addiction-Like Behavior in Offspring. **Biomed Res Int**, v.2018, p.8061389. 2018.
- Nakagawa, T., K. Ukai, et al. Effects of chronic administration of sibutramine on body weight, food intake and motor activity in neonatally monosodium glutamate-treated obese female rats: relationship of antiobesity effect with monoamines. **Exp Anim**, v.49, n.4, Oct, p.239-49. 2000.
- Nakahara, K., M. Bannai, et al. Characterization of a novel genetically obese mouse model demonstrating early onset hyperphagia and hyperleptinemia. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v.305, n.3, Aug 1, p.E451-63. 2013.
- Nascimento-Sales, M., I. Fredo-Da-Costa, et al. Is the FVB/N mouse strain truly resistant to diet-induced obesity? **Physiol Rep**, v.5, n.9, May. 2017.
- Ojo, B., A. J. Simenson, et al. Wheat germ supplementation alleviates insulin resistance and cardiac mitochondrial dysfunction in an animal model of diet-induced obesity. **Br J Nutr**, v.118, n.4, Aug, p.241-249. 2017.
- Oliveira, L. S., D. A. Santos, et al. The inflammatory profile and liver damage of a sucrose-rich diet in mice. **J Nutr Biochem**, v.25, n.2, Feb, p.193-200. 2014.
- Oliveira, P. S., V. C. Chaves, et al. Eugenia uniflora fruit (red type) standardized extract: a potential pharmacological tool to diet-induced metabolic syndrome damage management. **Biomed Pharmacother**, v.92, Aug, p.935-941. 2017.
- Orlando, G., S. Leone, et al. Effects of Kisspeptin-10 on Hypothalamic Neuropeptides and Neurotransmitters Involved in Appetite Control. **Molecules**, v.23, n.12, Nov 24. 2018.
- Porras, D., E. Nistal, et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. **Free Radic Biol Med**, v.102, Jan, p.188-202. 2017.
- Portella, A. K., P. P. Silveira, et al. Litter size reduction alters insulin signaling in the ventral tegmental area and influences dopamine-related behaviors in adult rats. **Behav Brain Res**, v.278, Feb 1, p.66-73. 2015.
- Sadowska, J., A. K. Gebczynski, et al. Metabolic risk factors in mice divergently selected for BMR fed high fat and high carb diets. **PLoS One**, v.12, n.2, p.e0172892. 2017.
- Saleh, S., N. El-Maraghy, et al. Modulation of diabetes and dyslipidemia in diabetic insulin-resistant rats by mangiferin: role of adiponectin and TNF-alpha. **An Acad Bras Cienc**, v.86, n.4, Dec, p.1935-48. 2014.
- Sanghez, V., M. Razzoli, et al. Psychosocial stress induces hyperphagia and exacerbates diet-induced insulin resistance and the manifestations of the Metabolic Syndrome. **Psychoneuroendocrinology**, v.38, n.12, Dec, p.2933-42. 2013.
- Schmidt, I., A. Fritz, et al. The effect of leptin treatment on the development of obesity in overfed suckling Wistar rats. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.25, n.8, Aug, p.1168-74. 2001.
- Sharma, B. R., H. J. Kim, et al. Caulerpa okamurae extract inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and prevents high-fat diet-induced obesity in C57BL/6 mice. **Nutr Res**, v.47, Nov, p.44-52. 2017.
- Shimizu, Y., M. Yamazaki, et al. Enhanced responses of the chorda tympani nerve to sugars in the ventromedial hypothalamic obese rat. **J Neurophysiol**, v.90, n.1, Jul, p.128-33. 2003.
- Singer, K. e C. N. Lumeng. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. **J Clin Invest**, v.127, n.1, Jan 3, p.65-73. 2017.
- Sladek, C. D., W. Stevens, et al. The "metabolic sensor" function of rat supraoptic oxytocin and vasopressin neurons is attenuated during lactation but not in diet-induced obesity. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.310, n.4, Feb 15, p.R337-45. 2015.
- Speakman, J., C. Hambly, et al. Animal models of obesity. **Obes Rev**, v.8 Suppl 1, Mar, p.55-61. 2007.
- _____. The contribution of animal models to the study of obesity. **Lab Anim**, v.42, n.4, Oct, p.413-32. 2008.
- Suzuki, Y., K. Nakahara, et al. Sex difference of hyperinsulinemia in the C57BL/6J-Daruma (obese) mouse. **J Vet Med Sci**, v.79, n.7, Jul 28, p.1284-1293. 2017.
- Tasyurek, H. M., Y. E. Eksi, et al. HIV-based lentivirus-mediated vasoactive intestinal peptide gene delivery protects against DIO animal model of Type 2 diabetes. **Gene Ther**, v.25, n.4, Jul, p.269-283. 2018.
- Tung, Y. C., Y. H. Lin, et al. Piceatannol Exerts Anti-Obesity Effects in C57BL/6 Mice through Modulating Adipogenic Proteins and Gut Microbiota. **Molecules**, v.21, n.11, Oct 25. 2016.
- Vigitel. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasil. Ministério da Saúde, v.2016. 2016.
- Von Diemen, V., E. N. Trindade, et al. [Experimental model to induce obesity in rats]. **Acta Cir Bras**, v.21, n.6, Nov-Dec, p.425-9. 2006.

Watanabe, S., S. Kumazaki, et al. A High-Fat and High-Cholesterol Diet Induces Cardiac Fibrosis, Vascular Endothelial, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in SHRSP5/Dmcr Rats. **J Atheroscler Thromb**, v.25, n.5, May 1, p.439-453. 2018.

Who, W. H. O. Obesity and overweight. World Health Organization, 10/29/2018, p.<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. 2016.

Wilding, J. P. Neuropeptides and appetite control. **Diabet Med**, v.19, n.8, Aug, p.619-27. 2002.

Xu, G., J. Ye, et al. Activation of pluripotent genes in hepatic progenitor cells in the transition of nonalcoholic steatohepatitis to pre-malignant lesions. **Lab Invest**, v.97, n.10, Oct, p.1201-1217. 2017.

Zeeni, N., C. Dagher-Hamalian, et al. Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. **Inflamm Res**, v.64, n.7, Jul, p.501-12. 2015.

Zhang, Y., R. Proenca, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v.372, n.6505, Dec 1, p.425-32. 1994.

Zucker, L. e T. Zucker. Fatty, a new mutation in the rat. **Journal of Heredity**. v.52, p.275-278. 1961.

Envolvimento da inflamação subclínica e do estresse oxidativo na resistência à insulina associada a obesidade



Involvement of the subclinical inflammation and oxidative stress in the obesity-associated insulin resistance

Claudio Teodoro de Souza ¹

¹Laboratório de Nutrição e Exercício Físico Aplicados à Síndrome Metabólica - NEFASM. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.

RESUMO

A epidemia global da obesidade é um dos mais importantes problemas de saúde pública. Excessiva adiposidade é um crucial fator de risco no surgimento de várias doenças metabólicas, incluindo hipertensão, diabetes mellitus do tipo 2 e doença do fígado gorduroso não alcoólico. Essas condições patológicas estão estritamente associadas com a resistência à insulina. Baseado nos esforços das últimas décadas, ocorreu marcante desenvolvimento na investigação sobre resistência à insulina induzida pela obesidade, especialmente em termos do mecanismo envolvido neste processo. Dentre esses, a inflamação subclínica ou crônica de baixo grau é o mais aceito atualmente. Este estado inflamatório é caracterizado por altos níveis circulantes de citocinas inflamatórias, incluindo TNF α e IL β , e aumentado infiltração de macrófagos em tecidos periféricos. No entanto, tem ocorrido grande interesse no papel que o estresse oxidativo desempenha na indução da resistência à insulina. Sob ativação, muitas células imunes geram radicais livres e, da mesma maneira, a síntese de espécies reativas de oxigênio promovem um status inflamatório. Estudos têm mostrado níveis elevados de espécies reativas e estresse oxidativo em indivíduos e animais obesos e/ou resistentes a insulina; isso parece estar associado a redução da função e da atividade e biogênese mitocondrial causada pelo aumento de lipídeos circulantes e maior deposição de gordura ectópica. Essa revisão discorre sobre o mecanismo fisiopatológico de como a inflamação subclínica induz resistência à insulina na obesidade. Ainda, descreve o papel que o estresse oxidativo desempenha neste processo, bem como a produção de radicais livres na obesidade.

Palavras-chave: obesidade, resistência à insulina, inflamação subclínica, estresse oxidativo

ABSTRACT

The global epidemic of obesity is a major public health problem. Excess adiposity is a major risk factor in the progress of various metabolic disorders including dyslipidemia, hypertension, type 2 diabetes, and nonalcoholic fatty liver disease. These pathological states are strongly associated with insulin resistance. On the basis of efforts over the last decades, there have been remarkable developments in the investigation of obesity-induced insulin resistance, especially in terms of the mechanisms involved in this process. Among these, low-grade chronic inflammation is the most accepted actually. This inflammation state is characterized by high circulating levels of inflammatory cytokines, including TNF α and IL β , and increased macrophage infiltration in peripheral tissues. However, there has been a profound interest in the role that oxidative stress plays to induce insulin resistance. Upon activation, many immune cells generate free radicals, and in the same way, the synthesis of reactive oxygen species promotes an inflammatory status. Studies have shown high levels of reactive species and oxidative stress in obese and / or insulin resistant people and animals; it appears to be associated with reduced function and mitochondrial activity and biogenesis caused by increased circulating lipids and increased deposition of ectopic fat. This review discourse on the pathophysiological mechanism of how the subclinical inflammation induce obesity-associated insulin resistance. Also discuss the role that oxidative stress plays to induce insulin resistance, as well as the relation of the free radicals and cytokines in the obesity.

Keywords: obesity, insulin resistance, subclinical inflammation, oxidative stress

✉ **Claudio de Souza**
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora
Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Dom Bosco
CEP: 36038-330
Juiz de Fora - MG
📧 claudio.teodoro@ufjf.edu.br

Submetido: 06/02/2019
Aceito: 20/02/2019



INTRODUÇÃO

A obesidade atinge proporções epidêmicas em grande parte do mundo e é um dos principais problemas de saúde pública mundial. O aumento da gordura corporal é acompanhado de profundas alterações nas funções fisiológicas podendo levar a efeitos adversos a saúde, tais como diabetes mellitus do tipo 2, doenças cardiovasculares, dislipidemias, doença renal crônica, certos cânceres, entre outros problemas de saúde (TATEYA et al., 2013). Esses estados patológicos estão estritamente associados com o quadro de resistência à insulina e hiperinsulinemia. A resistência à insulina, descrita como o principal elo entre a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), é uma condição na qual os tecidos periféricos alvo, tais como o músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, têm uma resposta subnormal aos níveis de insulina circulante, resultando em menor efeito fisiológico desse hormônio, destacando menor captação da glicose. Esforços científicos nas últimas décadas trouxeram grande avanço na compreensão dos mecanismos envolvidos na instalação da resistência insulínica associada a obesidade, especialmente a secreção e ação exacerbadas de mediadores inflamatórios (TATEYA et al., 2013).

A primeira evidência para o link fisiopatológico entre obesidade, inflamação e resistência à insulina foi demonstrado a mais de um século quando foi observado que a droga anti-inflamatória salicilato, o principal metabolito da aspirina, tinha benefícios sobre o controle da glicemia em pacientes diabéticos (WILLIAMSON, 1901). Isto foi revisto em 1993 quando Hotamisligil et al demonstraram que o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) é secretada em quantidade elevadas em tecido adiposo de roedores obesos e é um potente regulador negativo da sinalização da insulina (HOTAMISLIGIL et al., 1993). Dez anos mais tarde, dois grupos independentes demonstraram que a obesidade está associada com o acúmulo de macrófagos no tecido adiposo, e que estes são a principal fonte de mediadores inflamatórios (WEISBERG et al., 2003; XU et al., 2003). Durante a obesidade esta população de células imunes difere, não somente em número, mas também em fenótipo inflamatório e localização tecidual.

Conforme descrito acima, a inflamação subclínica é o mecanismo mais aceito para explicar a resistência insulínica associada a obesidade. No entanto, o estresse oxidativo tem emergido e ganhado força como indutor de resistência à insulina. Sob ativação, muitas células imunes geram radicais livres e, de maneira vice-versa, a síntese de espécies reativas de oxigênio promovem um status inflamatório. O estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a produção de ERO e capacidade do sistema de defesa. A relação entre obesidade e ERO tem sido estabelecido na literatura, com a presença de estresse oxidativo sistêmico e tecido específico e em tecidos como adiposo, músculo, e pâncreas de pacientes obesos (FURUKAWA et al. 2004). Foi demonstrado

que, longa exposição ao estresse oxidativo leva a danos oxidativos, que podem culminar em disfunção mitocondrial que ultimamente resulta em ciclo vicioso causando acúmulo de lipídeos e resistência à insulina (BOURNAT; BROWN, 2010). Estudos têm indicado níveis elevados de espécies reativas e estresse oxidativo em indivíduos e animais obesos e/ou resistentes a insulina, isso parece estar associado a redução da função e da atividade e biogênese mitocondrial causada pelo aumento de lipídeos circulantes e maior deposição de gordura ectópica (FURUKAWA et al., 2004; HOUSTIS et al., 2006; KIM et al., 2008; EGNATCHIK et al., 2014; LARK et al., 2015; DI MEO et al., 2017). Essa presente revisão discorre sobre o mecanismo fisiopatológico de como a inflamação subclínica induz resistência à insulina na obesidade. Ainda, descreve o papel que o estresse oxidativo desempenha neste processo, bem como a produção de radicais livres na obesidade.

REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

A base de dados utilizada para acesso aos artigos científicos originais, revisão bibliográfica ou sistemática foi o PUBMED. Não houve restrição de língua e/ou datas na pesquisa dos artigos publicados. As palavras-chaves usadas (em inglês) foram: obesity, insulin resistance, subclinical inflammation, oxidative stress. Uma tese de doutorado foi consultada (repositório Unesc).

Sinalização Molecular da Insulina

Para melhor entendimento da resistência à insulina é necessário compreender como ocorre a transdução do sinal insulínico. A insulina é um potente hormônio anabólico peptídico composto por duas cadeias de aminoácidos, ligadas pelo peptídeo C, produzida e secretada pelas células betas pancreáticas em resposta ao aumento da concentração de glicose e aminoácidos na corrente sanguínea. A insulina mantém os níveis de glicose no sangue normais, facilitando a sua captação pelas células, regula carboidratos, lipídeos e o metabolismo de proteínas, promove a divisão celular e o crescimento através de efeitos mitogênicos, entre outros (WILCOX, 2005).

As etapas que ocorrem após a ligação da insulina ao seu receptor de membrana são complexas e finamente reguladas. A insulina utiliza fosforilação e interações proteína/proteína como ferramentas fundamentais para transmitir seu sinal. A ação da insulina começa com sua ligação a um receptor específico de membrana, uma proteína heterotetramérica com atividade quinase intrínseca, composta por duas subunidades alfa e duas subunidades beta ligadas através de ponte dissulfeto, denominado receptor de insulina (IR) (SALTIEL; KAHN, 2001). A ligação da insulina à subunidade alfa permite que a subunidade beta adquira atividade quinase, levando à alteração conformacional e à autofosforilação do receptor

nas subunidades beta em alguns resíduos de tirosina (1158, 1162, 1163), o que aumenta ainda mais sua atividade quinase (SALTIEL; KAHN, 2001). A ativação do IR resulta em fosforilação de moléculas *downstream* destacando os substratos do receptor da insulina (IRS) (SALTIEL; KAHN, 2001) (Figura 1). A fosforilação em tirosina das proteínas IRS cria sítios de reconhecimento para moléculas contendo domínios com homologia a Src2 (SH2) (HOTAMISLIGIL et al., 1996) (Figura 1). A fosforilação das proteínas IRSs cria sítios de ligação para outras proteínas como a fosfatidilinositol 3 quinase (PI3k), promovendo sua ativação. Esta proteína é um dímero composto de uma subunidade catalítica (p110) e uma subunidade regulatória (p85). A fosforilação dos sítios de tirosina das proteínas IRS liga-se ao domínio proteico com homologia Src 2 (SH2) da subunidade p85 da PI3k, estimulando, assim, o sítio catalítico (p110) (BACKER et al., 1992). Então, a enzima PI3k catalisa a fosforilação do fosfatidilinositol 3,4 difosfato (PIP2) em fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PIP3). O PIP3 regula a (proteína quinase dependente de 3-fosfoinositídeos) (PDK1) (Figura 1). A enzima PDK1 é uma proteína serina/treonina quinase que fosforila e

ativa outra serina/treonina quinase conhecida como Akt ou proteína quinase B (ALESSI; COHEN, 1998) (Figura 1). A Akt é parcialmente ativada por fosforilação de treonina 308 pela PDK1. A ativação completa requer fosforilação do resíduo serina 473, o qual pode ser catalisado por múltiplas proteínas, incluindo a PDK2 (CANTLEY, 2002). As proteínas Akt exerce efeitos fisiológicos finais da ação da insulina, destacando fosforilação do substrato da Akt de peso molecular 160 kDa (Akt Substrate - AS160). A proteína AS160 é uma proteína ativadora de GTPase (GAP). No estado basal encontra-se ligada as vesículas GLUT4 e se dissocia dessa após estímulo com insulina (LARANCE et al., 2005) (Figura 1). A dissociação da proteína AS160 das vesículas que contêm os transportadores GLUT4 permite a translocação e exocitose destas vesículas na membrana, aumento da expressão de GLUT4 e conseqüentemente, o aumento da captação de glicose.

A modificação na ativação de qualquer proteína envolvida na sinalização desse hormônio (como ação das moléculas serinas quinases do sinal intracelular das citocinas - debatido abaixo) pode resultar em resistência à insulina.

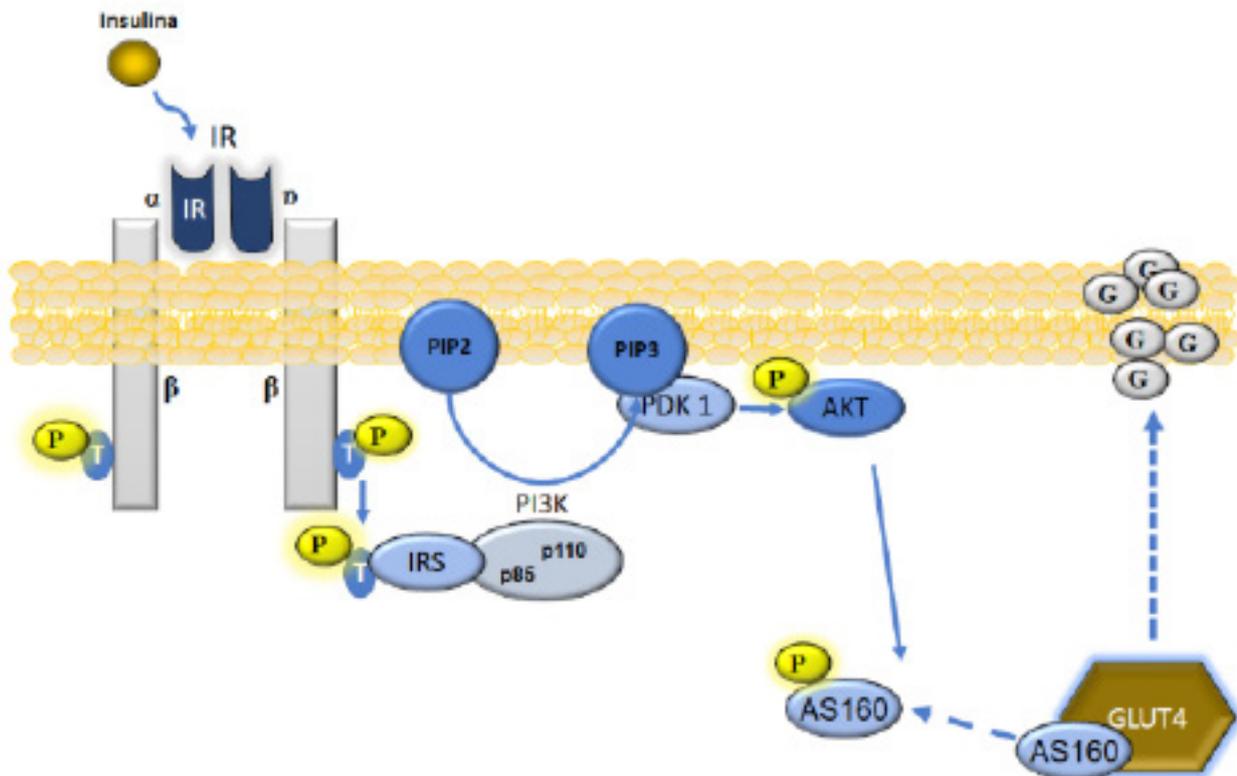


Figura 1: Via de sinalização da insulina e captação de glicose. A insulina, ao se ligar ao seu receptor de membrana (IR), promove a autofosforilação (P - fosfato) da subunidade beta (β) em tirosina (T). A seguir o IR fosforila seus substratos IRS, também em tirosina (PT - fosfotirosina). A fosforilação em tirosina do IRS cria sítios de ligação com a molécula PI3k. A PI3k catalisa a fosforilação do PIP2 em PIP3, atraindo para a membrana moléculas como a PDK1 e a Akt, que se ligam ao PIP3. A PDK1, mas não só, ativa a proteína serina/treonina quinase Akt. Na sequência a Akt fosforila a AS160 e assim inibi a associação dessa proteína com as vesículas contendo GLUT4. Então vesículas contendo GLUT4 ficam livres para a translocação e exocitose e conseqüentemente captação de glicose. Fonte: Adaptado de Pieri (2017).

Inflamação e Resistência à Insulina

Em nível subclínico, a expressão de proteínas inflamatórias interfere em pontos específicos da transdução de vias de sinalização da insulina. Esse hormônio é responsável pelo controle de inúmeras funções em todo o organismo, assim, a resistência à insulina é tida como passo inicial para a gênese de doenças metabólicas. Estudos têm apontado a conexão entre vias pró-inflamatórias e vias que regulam o metabolismo, especificamente, vias ativadas em resposta à insulina (PATEL et al., 2013). Em adição, a inflamação é uma característica comum que tem sido implicada na fisiopatologia de vários distúrbios associados à obesidade (BRESTOFF; ARTIS, 2015). Inúmeras citocinas secretadas pelo tecido adiposo em indivíduos obesos, tal como o TNF α , são capazes de modular a ação periférica da insulina (WENSVEEN et al., 2015). O TNF α inibe a sinalização do receptor de insulina impedindo a propagação do seu sinal (YAMASAKI et al., 2018), além de aumentar a lipólise nos adipócitos, com consequente liberação de ácidos graxos circulantes (NAKAMURA et al., 2014). Níveis elevados de ácidos graxos circulantes podem desencadear resistência à insulina em diversos tecidos, como fígado e músculo (ZHANG et al., 2011).

Outra bem conhecida citocina pró-inflamatória com níveis exacerbado em pessoas obesas é a interleucina-1 β . Estudos mostraram que o excesso de gordura corporal é um forte indutor de citocinas pró-inflamatórias (MANNING et al., 2008; CALDER et al., 2011; DROR et al., 2017). Collins et al. (2018) observaram significativa relação entre maior porcentagem de gordura corporal e aumento nos níveis séricos de IL-1 β em animais obesos induzidos por dieta rica em gorduras e açúcares. Recentemente, Dror et al. (2017) observaram que animais obesos induzidos por dieta rica em gordura expressaram maiores níveis de IL-1 β em macrófagos, o que contribui para a resistência à insulina e aumento do perfil inflamatório. Em contrapartida, estudos demonstraram que a redução de peso corporal e de gordura visceral, especificamente, podem aumentar os níveis de adipocinas anti-inflamatórias, como adiponectina e IL-10, e reduzir os níveis de adipocinas pró-inflamatórias, como TNF α e IL-1 β (ARSLAN et al., 2010; GAELIC et al., 2010; DROR et al., 2017).

Tem sido demonstrado como as citocinas pró-inflamatórias como TNF α e IL-1 β interferem com a sinalização intracelular da insulina, levando a instalação da resistência à insulina (HOTAMISLIGIL, 2006). Um dos principais substratos intermediários da via de sinalização do TNF é a serina quinase c-jun N-terminal quinase (JNK) (TUNCMAN et al., 2006). Uma vez ativada, a JNK tem a função primária de induzir a associação dos produtos dos genes de resposta imediata c-Jun e c-Fos, levando à formação do fator de transcrição

dimérico AP-1, que está implicada na regulação de diversos processos celulares, tais como, proliferação, diferenciação, crescimento e apoptose (VESELY et al., 2009). Entretanto, a atividade serina quinase da JNK pode agir sobre outros substratos, inclusive os substratos do receptor de insulina: substrato 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2) (HIROSUMI et al., 2002). Uma vez fosforilados em serina pela JNK, a possibilidade de serem fosforilados em tirosina pelo receptor de insulina fica comprometida, o que contribui para redução na transdução do sinal insulínico (figura 2).

Outra via pró-inflamatória que pode levar à fosforilação em serina de substratos do receptor de insulina é a via IKK/I κ B/NF κ B (SHOELSON et al., 2003). Esta via pode ser ativada pelo TNF α , mas também por outras citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β (DENG et al., 2000). Estudo demonstrou que a inibição da via IKK/ I κ B/NF κ B com uso do anti-inflamatório ácido acetil salicílico (AAS) reverte a resistência à insulina (YUAN et al., 2001) A ativação da quinase indutora do kappa B (IKK) promove a dissociação do complexo I κ B/NF κ B (quinase inibidora do fator kappa/fator nuclear kappa B), mas também pode induzir a fosforilação em serina dos IRSs o que compromete via de sinalização da insulina através desta cascata (figura 2). Um dos mecanismos pelos quais o TNF α induz a resistência à insulina é através da fosforilação em serina 307 do substrato do receptor de insulina (AGUIRE et al., 2000).

Um dos maiores fatores que contribuem para a prevalência da obesidade e aumento da inflamação, é a escolha da dieta, destacando-se aqueles induzidos por alguns ácidos graxos. Krishnan; Cooper, demonstraram em 2014 que o tipo de gordura da dieta pode influenciar, uma vez que manifestações mais pronunciadas de obesidade, inflamação e resistência à insulina são observadas quando a fonte de gordura contém quantidades substanciais de gordura saturada. Lancaster et al. (2018) demonstraram que o excesso do ácido graxo saturado palmitato leva ao aumento da fosforilação de JNK e da liberação de TNF α . O palmitato ativa moléculas da via inflamatória e o excesso de ácidos graxos saturados de cadeia longa, ativam, indiretamente, os receptores semelhantes ao Toll 4 (TLR4) (figura 2), os quais desempenham uma conexão importante entre o sistema imune inato e o sistema metabólico, regulando a inflamação induzida pela obesidade (LANCASTER et al., 2018). Além disso, tem sido relatado o papel inflamatório desempenhado pela microbiota intestinal, que, consequentemente, leva a inflamação sistêmica (SONNENBURG; BACKHED, 2016). Foi demonstrado que a obesidade e dietas ricas em gordura saturada alteram a composição da microbiota do intestino, aumentando a absorção intestinal de produtos microbianos derivados do intestino que levam a um aumento da concentração de lipopolissacarídeos (LPS) circulantes, um processo

denominado endotoxemia metabólica (SONNENBURG; BACKHED, 2016), entretanto, esse assunto não será aprofundado na presente revisão. Este processo, pode iniciar a inflamação do tecido adiposo e a ativação de macrófagos de maneira dependente da sinalização via TLR4 (CAESAR et al., 2015). Uma vez recrutados para

o tecido adiposo, os macrófagos, como resultado de uma reprogramação metabólica, tornam-se altamente sensíveis aos efeitos inflamatórios dos ácidos graxos saturados de cadeia longa, cujas concentrações estão elevadas no tecido adiposo obeso (LANCASTER et al., 2018).

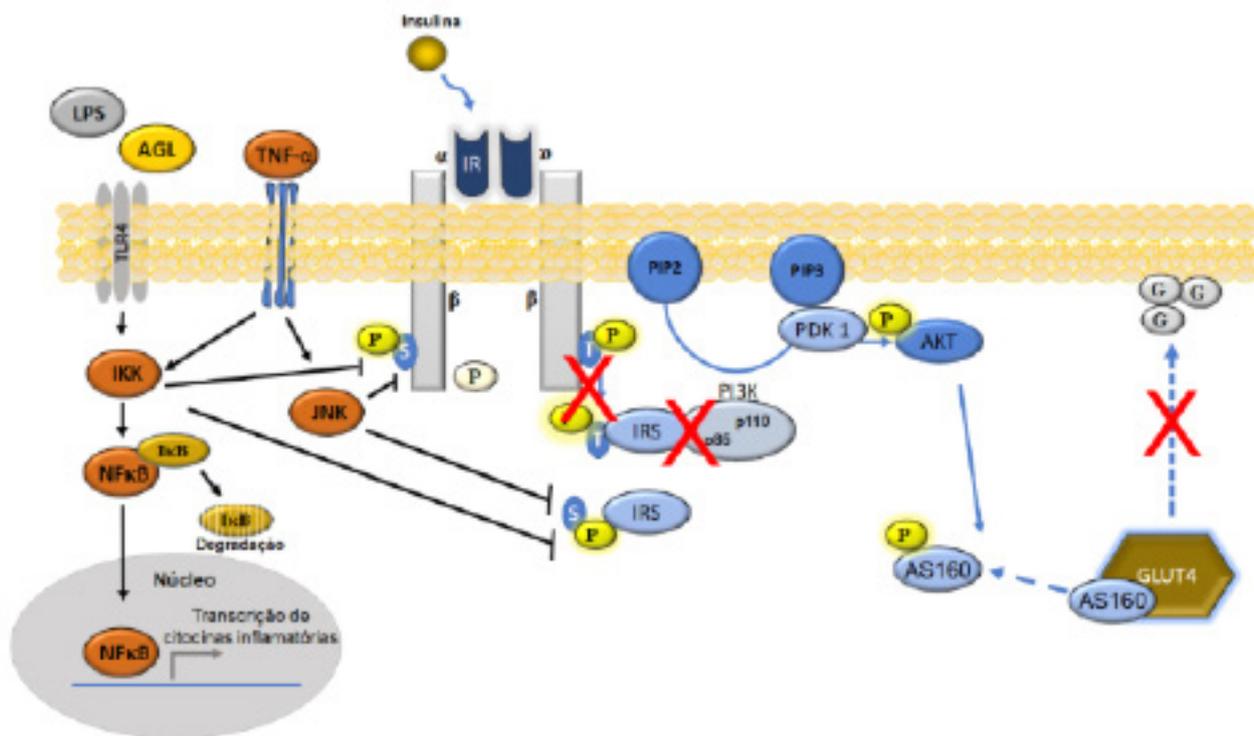


Figura 2: Possíveis mecanismos de resistência à insulina induzida por inflamação. Conforme descrito acima, o receptor da insulina e seus substratos devem ser fosforilados em tirosina (TP) para que a transdução do sinal insulínico progrida normalmente. No entanto caso essas moléculas sejam fosforiladas em serina (os - fosfoserina), ocorrerá redução da fosforilação em tirosina e, assim, compromete-se a transdução do sinal insulínico. Um dos principais inibidores da via da insulina é a JNK, uma proteína inflamatória que é ativada por TNF α . TNF α se liga ao receptor TNFR1 e além de ativar JNK, ativa outra proteína da via de sinalização intracelular inflamatória – IKK, uma serina quinase. Essas proteínas são também ativadas por lipopolissacarídeos (LPS) e ácidos graxos livres (AGL) via receptor TLR, destacando o TLR4. A função do IKK é fosforilar e conseqüentemente dissociar o NF κ B do I κ B, uma proteína com função de manter NF κ B ancorado no citosol. No entanto, o IKK pode fosforilar o receptor de insulina e seus substratos em serina levando a resistência a ação desse hormônio. Em tempo, o I κ B é ubiquitinado via proteossoma e NF κ B induz a transcrição de mais mediadores inflamatórios, que poderão atuar sinergisticamente na inibição da via de sinalização da insulina. Fonte: Adaptado de Pieri (2017).

Estresse oxidativo e resistência à insulina

Conforme descrito acima, evidências científicas relatam que o excesso de tecido adiposo é capaz de aumentar moléculas com ações inflamatórias (TNF, IKK, NFκB e JNK) que interferem na sinalização intracelular da insulina levando a instalação da resistência à insulina. Porém, considera-se improvável que a resistência à insulina seja explicada por uma única causa. Neste sentido, alguns trabalhos na literatura defendem que as espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN) podem prejudicar a transdução do sinal da insulina (URAKAWA et al., 2003; FURUKAWA et al., 2004; HOUSTIS et al., 2006; MARSEGLIA et al., 2015; HURRLE; HSU, 2017). Estudos têm indicado níveis elevados de espécies reativas em indivíduos e animais obesos e/ou resistentes à insulina (URAKAWA et al., 2003; FURUKAWA et al., 2004; HOUSTIS et al., 2006). Dentre os mecanismos envolvidos, cabe destacar dois: aumentada oxidação mitocondrial de substratos como ácido graxos e glicose (fosforilação oxidativa mitocondrial) (SERRA, et al., 2013; DI MEO et al., 2017), e maior produção de ânion superóxido pelo sistema nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH oxidase - NOX) (FURUKAWA et al. 2004; DI MATEO et al., 2017).

As espécies reativas são compostos químicos resultantes da ativação ou redução do oxigênio e/ou nitrogênio, ou ainda derivados dos produtos desta redução. As principais ERN são o óxido nítrico (NO) e o peróxinitrito (ONOO⁻). Já as principais ERO são os radicais livres, ânion superóxido (O₂•⁻) e Hidroxila (HO•⁻), e algumas espécies não-reativas como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (BARREIROS; DAVID, 2006). A geração de ERO nem sempre é prejudicial ao organismo; pelo contrário, é necessária em vários processos biológicos como na sinalização e proliferação celular, contração muscular, sistema imune, e outros (MATSUO; KANAKO, 2001). Porém, quando os níveis de espécies reativas estão exacerbados em relação à capacidade de defesa antioxidante poderá ocorrer danos celulares significativos.

A mitocôndria é a principal fonte de ERO. Complexos I e III da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial (CTE) são as principais fontes de ânions superóxido; estes são responsáveis entre 90 a 95% desta produção sob condições fisiológicas (KORSHUNOV et al., 1997). Em situações de elevada demanda de nutrientes, como em casos de dieta rica em carboidrato, gordura, ou elevado ofertado de ácido graxo, a mitocôndria tem mais substrato para síntese de ATP (figura 3). Níveis elevados de ácidos graxos promovem a geração de ânion superóxido na cadeia transportadora de elétrons (EGNATCHIK et al., 2014). Desse modo, a mitocôndria está hiperativa e produz mais o seu subproduto natural, ERO (HENRIKSEN et al., 2011) (figura 3). Contudo, as ERO podem ser geradas em outros eventos bioquímicos na célula, como por exemplo, o sistema NADPH oxidase (NOX). O sistema da NADPH oxidase é encontrado em diversas células de origem mesodermal. Tem como

substrato as coenzimas NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida) ou NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato). A via NADPH oxidase é o complexo enzimático ligado a membrana que transfere elétrons do NAD(P)H para o oxigênio e representa uma importante fonte de síntese de ERO em adipócitos (figura 3) (FROSSI et al., 2003). Os ânions superóxido produzidos são a seguir convertidos em peróxido de hidrogênio e, podem estimular expressão gênica da IL-6 (FROSSI et al., 2003). Utilizando a técnica de silenciar a NOX4, Han et al. mostraram que a produção de ERO estimulado por glicose e palmitato era inibida (HAN et al., 2012).

A produção de radicais livres pode ser estimulada pelo processo inflamatório, como de maneira vice-versa, a inflamação pode exacerbar a produção de radicais livres (a relação causa-efeito está por ser determinada). Espécies reativas estimulam diretamente NFκB e JNK (TSAI et al., 2012). Aumento da adiposidade está relacionado a maior síntese de citocinas pró-inflamatórias, a qual aumenta a geração de ERO e ERN por macrófagos e monócitos (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011); portanto, o aumento de infiltração tecidual de macrófagos e concentração de citocinas podem ser responsáveis pelo aumento de estresse oxidativo. Espécies reativas de oxigênio induzem a liberação de citocinas pró-inflamatórias e expressão de moléculas de adesão (molécula de adesão da célula vascular - VCAM-1) e fatores de crescimento semelhante a insulina e derivado de plaquetas (respectivamente, IGF-1 e PDGF) através de fatores de transcrição redox sensível, particularmente o NFκB (figura 3) (SHOELSON et al., 2007).

Outra razão para elevados níveis de estresse oxidativo em pacientes obesos é a depleção das fontes antioxidantes, incluindo SOD, GPx e catalase, vitamina A, E, C e beta caroteno (AMIRKHZI et al., 2007). Comparado a indivíduos com pesos normais, a atividade da SOD em obesos é significativamente menor (OZATA et al., 2002). No mais, tem sido demonstrado que suplementação antioxidante reduz o estresse oxidativo, o risco de complicações relacionadas a obesidade e a expressão de adipocinas (FURUKAWA et al., 2004). Ainda, acúmulo de substrato energético (gordura e glicose) no fígado, músculo e tecido adiposo associado a obesidade promove elevada oxidação peroximal e mitocondrial. Este estado leva a elevada síntese de radicais livres, estresse oxidativo, dano de DNA mitocondrial, depleção de ATP (DUVNJAK et al., 2007) e, finalmente, lipotoxicidade (TERESHIN, 2007; GOOSSENS, 2008). O dano celular levaria a alta produção de citocinas tais como TNFα e IL-1β, os quais geram posterior ERO tecidual e aumentam assim o peroxidação lipídica (KHAN et al., 2006), tornando-se um ciclo vicioso (figura 3).

Por fim, estudos têm demonstrado uma relação direta entre ERO e a sinalização da insulina. Archuleta e colaboradores (2009), mostraram que a exposição ao estresse oxidativo em músculo sóleo, causado por peróxido

de hidrogênio, causou redução na atividade de moléculas envolvidas na transdução do sinal da insulina, tais como: IRS-1 (59%), IRS-2 (33%) e redução na fosforilação da Akt (50%). Lee et al. demonstraram que a superexpressão da catalase reduziu o dano mitocondrial associado ao processo de envelhecimento impedindo o aumento de oxidantes e o surgimento de resistência à insulina (LEE et al., 2010). Em adição, nosso grupo tem buscado avaliar a participação das espécies reativas na resistência à insulina em gastrocnêmio de camundongos obesos utilizando

N-acetilcistina (NAC – precursora de glutatona). Após instalação de obesidade e resistência à insulina induzido por dieta hiperlipídica os camundongos foram tratados ou não com NAC. Observou-se que a obesidade e ou a dieta hiperlipídica induz elevado estresse oxidativo, ativação de moléculas inflamatórias e resistência à insulina no músculo esquelético de camundongos obesos. Por outro lado, NAC reduziu o estresse oxidativo, os níveis de moléculas inflamatórias e a resistência à ação da insulina (PIERI, 2017).

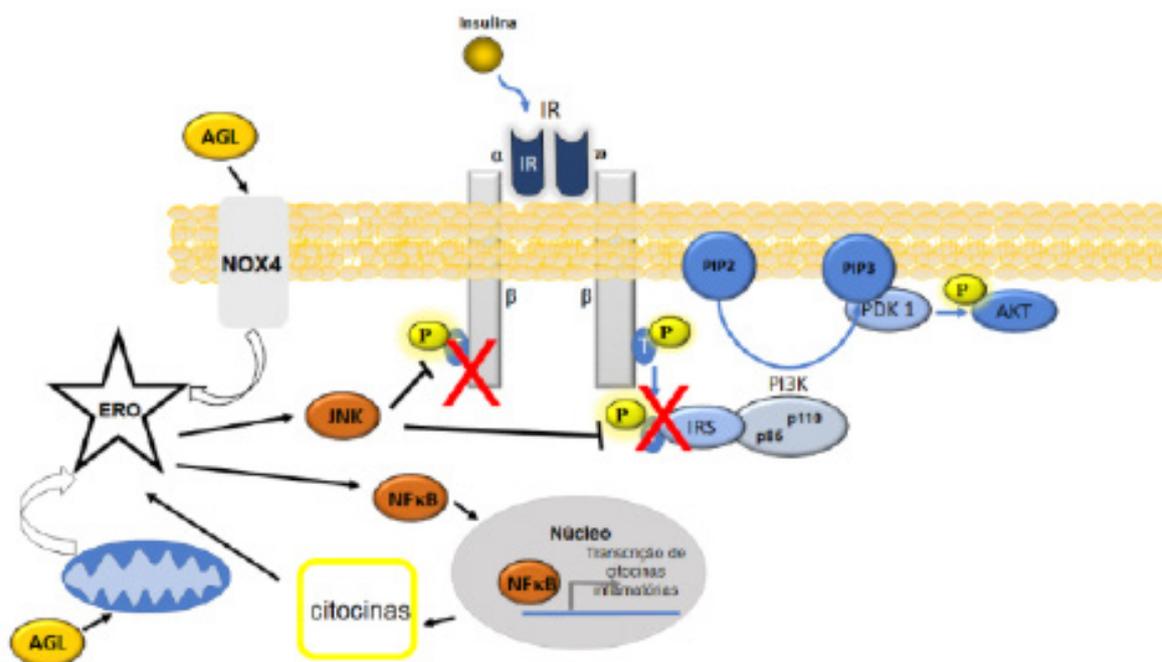


Figura 3: Inflamação, estresse oxidativo e resistência à insulina. Excesso de substrato (como ácido graxo) pode induzir hiperatividade mitocondrial aumentando seu subproduto, ERO. Similarmente, excesso de ácidos graxos pode elevar a atividade da NADPH oxidase (NOX), exacerbando a produção de ERO. Esse aumento de ERO induz atividade de JNK e aumenta translocação de NFκB para o núcleo. A serina quinase JNK fosforila o IR e IRS em serina, levando a resistência à insulina. Por outro lado, NFκB participa da transcrição gênica de várias citocinas, aumentando os níveis dessas moléculas. O processo inflamatório participa da produção de ERO, tornando-se um ciclo vicioso. Fonte: Adaptado de Hurrell e Hsu (2017).

CONCLUSÃO

O estresse oxidativo e a inflamação subclínica são problemas fundamentais em doenças metabólicas, como o DM2. Ambos problemas estão envolvidos na instalação da resistência à insulina. ERO causa resistência à insulina em tecidos periféricos diretamente e ou podem induzir a inflamação subclínica, que por sua vez leva a instalação da resistência à insulina. A resistência à insulina afeta vários pontos moleculares envolvidos na transdução do sinal insulínico, que prejudica vários efeitos fisiológicos da insulina, incluindo menor translocação do transportador GLUT4 para a membrana celular, menor captação de glicose e, conseqüentemente hiperglicemia. Por

outro lado, adipocinas são liberadas em adipócitos hipertrofiados e podem diretamente induzir resistência à insulina ou podem potencializar a produção de ERO e conseqüentemente piorar o quadro de resistência à insulina. O uso de substâncias antioxidantes e anti-inflamatórias têm mostrados serem promissores em tratamentos para doenças metabólicas em estudos *in vivo* e *in vitro* e deveria ser considerado seja de maneira isolada ou associado aos fármacos tradicionais. Por fim, considerando-se não haver tempo suficiente para alterações no patrimônio genético da espécie humana em um curto intervalo de tempo, acredita-se que os fatores ambientais possam ter certo envolvimento na instalação da resistência à insulina. Assim, adoção de um estilo de vida saudável com ênfase em boas

práticas nutricionais é essencial, destacando ingestão de nutrientes com características antioxidante e anti-inflamatória, possibilitaria a prevenção ou o retardo na progressão da resistência à insulina.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

AGUIRRE, V. et al. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). **The Journal Biological Chemical**, v. 275, n. 12, p. 9047-9054, mar. 2000.

ALESSI, D. R.; COHEN, P. Mechanism of activation and function of protein kinase B. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 8, n. 1, p. 55-62, feb. 1998.

AMIRKHIZI, F. et al. Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women. **ARYA Atherosclerosis Journal**, v. 2, p. 189-192, aug. 2007.

ARSLAN, N.; ERDUR, B.; AYDIN, A. Hormones and cytokines in childhood obesity. **Indian Pediatrics**, v. 47, n. 10, p. 829-939, oct. 2010.

BACKER, J. M. et al. Phosphatidylinositol 3'-kinase is activated by association with IRS-1 during insulin stimulation. **The EMBO Journal**, v. 11, n. 9, p. 3469-3479, sep. 1992.

BARREIROS, A.; DAVID, J. M. Estresse Oxidativo: Relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Revista Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123, may. 2006.

BOURNAT, J. C.; BROWN, C. W. Mitochondrial dysfunction in obesity. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 17, n. 5, p. 446-452, out. 2010.

BRESTOFF, J. R.; ARTIS, D. Immune regulation of metabolic homeostasis in health and disease. **Cell**, v. 161, n. 1, p. 146-160, mar. 2015.

CAESAR, R. et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT Inflammation through TLR signaling. **Cell Metabolism**, v. 22, n. 4, p. 658-668, oct. 2015.

CALDER, P. C. N-3 fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. **Clinical Science (London)**, v. 107, n. 1, p. 1-11, jul. 2004.

CANTLEY, L. C. The phosphoinositide 3-kinase pathway. **Science**, v. 296, n. 5573, p. 1655-1657, may. 2002.

COLLINS, K. H. High-fat/high-sucrose diet-induced obesity results in joint-specific development of osteoarthritis-like degeneration in a rat model. **Bone & Joint Research**, v. 7, n. 4, p. 274-281, may. 2018

DENG, L. et al. Activation of the IkappaB kinase complex by TRAF6 requires a dimeric ubiquitin-conjugating enzyme complex and a unique polyubiquitin chain. **Cell**, v. 103, n. 2, p. 351-361, Out. 2000.

DI MEO, S.; IOSSA, S.; VENDITTI, P. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources. **Journal of Endocrinology**, v. 233, n. 1, p. R15-R42, apr. 2017

DROR, E. et al. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. **Nature Immunology**, v. 18, n. 3, p. 283-292, mar. 2017

DUVNJAK, M. et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 34, p. 4539-4550, sep. 2007

EGNATCHIK, R. A. et al. Palmitate-induced activation of mitochondrial metabolism promotes oxidative stress and apoptosis in H4IIEC3 rat hepatocytes. **Metabolism**, v. 63, n. 2, p. 283-95, feb. 2014

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, n. 5, p. 3117-3132, 2011

FROSSI, B. et al. Oxidative stress stimulates IL-4 and IL-6 production in mast cells by an APE/Ref-1-dependent pathway. **European Journal Immunology**, v. 33, n. 8, p. 2168-2177, aug. 2003

FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 114, n. 12, p. 1752-1761, dec. 2004;

GAELIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 316, n. 2, p. 129-139, mar. 2010;

GOOSSENS, G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. **Physiology & Behavior**, v. 94, n. 2, p. 206-218, may. 2008

HAN, C. Y. et al. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species increases expression of monocyte chemotactic factor genes in cultured adipocytes. **The Journal Biological Chemistry**, v. 287, n. 13, p. 10379-10393, mar. 2012

HENRIKSEN, E.; DIAMOND-STANIC, M.; MARCHIONNE, E. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 51, p. 993e9, sep. 2011.

HIROSUMI, J. et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. **Nature**, v. 420, n. 6913, p. 333-336, nov. 2002

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, v. 259, n. 5091, p. 87-91, jan. 1993

- HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**. v. 444. n. 7121, p. 860-867, dec. 2006
- HOUSTIS, N. E.; ROSEN, E. D.; LANDER, E. S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. **Nature**. v. 440. n. 7086, p. 944-948, apr. 2006
- HURRLE, S.; HSU, W.H. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. **Biomedical Journal**, v. 40, n. 5, p. 257-262, oct. 2017.
- KHAN, N.; NAZ, L.; YASMEEN, G. Obesity: An independent risk factor systemic oxidative stress. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 19, n. 1, p. 62-69, jan. 2006.
- KIM, J. A.; WEI, Y.; SOWERS, J. R. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. **Circulation Research**, v. 102, n. 4, p. 401-414, feb. 2008.
- KORSHUNOV, S. S.; SKULACHEV, V. P.; STARKOV, A. A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. **FEBS Letters**, v. 416, n. 1, p.15-18, oct. 1997
- KRISHNAN, S.; COOPER, J. A. Effect of dietary fatty acid composition on substrate utilization and body weight maintenance in humans. **European Journal Nutrition**, v. 53, n. 3, p. 691-710, apr. 2014.
- LANCASTER, G. I. et al. Evidence that TLR4 Is Not a Receptor for Saturated Fatty Acids but Mediates Lipid-Induced Inflammation by Reprogramming Macrophage Metabolism. **Cell Metabolism**, v. 27, n. 5, p. 1096-1110.e5, may. 2018.
- LARANCE, M. et al. Characterization of the role of the Rab GTPase-activating protein AS160 in insulin-regulated GLUT4 trafficking. **The Journal Biological Chemistry**, v. 280, n. 45, p. 37803-37813, nov. 2005.
- LARK, D. S. et al. Enhanced mitochondrial superoxide scavenging does not improve muscle insulin action in the high fat-fed mouse. **PLoS One**. v. 10, n. 5, p. e0126732, may. 2015
- LEE, H. Y. et al. Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance. **Cell Metabolism**, v. 12, n. 6, p. 668-674, dec. 2010
- MANNING, P. J. et al. Postprandial cytokine concentrations and meal composition in obese and lean women. **Obesity**, v. 16, n. 9, p. 2046-2052, sep. 2008
- MARSEGLIA, L. et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 1, p. 378-400, dec. 2014
- MATSUO, M.; KANEKO, T. The chemistry of reactive oxygen species and related free radicals. In: Radák, Z. Free Radicals in Exercise and Aging Champaign. **Human Kinetics**. New Zealand: 33 F. 2001.
- NAKAMURA, K.; FUSTER, J. J.; WALSH, K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. **Journal of Cardiology**, v. 63, n. 4, p. 250-259, apr. 2014
- OZATA, M. et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. **Clinical Biochemistry**, v. 35, n. 8, p. 627-631, nov. 2002
- PATEL, P. S.; BURAS, E. D.; BALASUBRAMANYAM, A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. **Journal of Obesity**, v. 2013, n. 616193, p. 1-9, may. 2013
- PIERI, B. L. S. Participação das espécies reativas na resistência muscular à insulina em camundongos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica. 57 f. Tese (programa de pós-graduação em ciências da saúde). Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2017
- SALTIEL, A.; KAHN, C. R. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**. v. 414, n. 6865, p. 799-806, dec. 2001;
- SERRA, D. et al. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. **Antioxidants & Redox Signal**. v. 19, n. 3, p. 269-284, jul. 2013
- SHOELSON, S. E.; LEE, J.; YUAN, M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 27, n. 3, p. S49-52, dec. 2003
- SHOELSON, S. E.; HERRERO, L.; NAAZ, A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2169-2180, may. 2007.
- SONNENBURG, J. L.; BÄCKHED, F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. **Nature**. v. 535, n. 7610, p. 56-64, jul. 2016.
- ARCHULETA T. L. et al. Oxidant stress-induced loss of IRS-1 and IRS-2 proteins in rat skeletal muscle: Role of p38 MAPK. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 47, n. 10, p. 1486-1493, nov. 2009
- TATEYA, S.; KIM, F.; TAMORI, Y. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. **Front Endocrinology**, v. 4, n. 93, p. 1-14, aug. 2003
- TERESHIN, E. V. A role of fatty acids in the development of oxidative stress in aging. A hypothesis. **Advances in Gerontology**, v. 20, n. 1, p. 59-65, feb. 2007
- TSAI, K.H. et al. NADPH oxidase-derived superoxide anion-induced apoptosis is mediated via the JNK-dependent activation of NF-κB in cardiomyocytes exposed to high glucose. **Journal Cellular Physiology**, V. 227, n. 4, p. 1347-57, apr. 2012

TUNCMAN, G. et al. Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 103, n. 28, p.10741-10746, jul. 2006.

URAKAWA, H. et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 10, p. 4673-4676, oct. 2003.

VESELY, P.W. et al. Translational regulation mechanisms of AP-1 proteins. **Mutation Research**, v. 682, n. 1, p. 7-12, jul. 2009

WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796-1808, dec. 2003.

WENSVEEN, F. M. et al. Interactions between adipose tissue and the immune system in health and malnutrition. **Seminars in Immunology**, v. 27, n. 5, p. 322-333, sep. 2015.

WILCOX, G. Insulin and insulin resistance. **Clinical Biochemist Review**, v. 26, n. 2, p. 19-39, may. 2005.

WILLIAMSON, R. T. On the Treatment of Glycosuria and Diabetes Mellitus with Sodium Salicylate. **British Medical Journal**, v. 1, n. 2100, p. 760-762, mar. 1901.

XU, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1821-1830, dec. 2003.

YAMASAKI, M. et al. Vaccinium ashei leaves extract alleviates insulin resistance via AMPK independent pathway in C2C12 myotube model. **Biochemistry Biophysics Report**, v. 14, p. 182-187, may. 2018

YUAN, M. et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. **Science**. v. 293, n.5535, p. 1673-7, aug. 2001

ZHANG, X. et al. Selective inactivation of c-Jun NH2-Terminal kinase in adipose tissue protects against diet induced obesity and improves insulin sensitivity in both liver and skeletal muscle in mice. **Diabetes**. v. 60, n. 2, p. 486-495, feb. 2011.

Diego da Silva Lutkemeyer¹,
 Mariana Abrantes do Amaral²,
 Nathalia Hiromi Ishida Assunção²,
 Nathália Franchon Marques
 Tejada¹,
 Niels Olsen Saraiva Câmara³

¹Faculdade de Medicina,
 Universidade de São Paulo, São
 Paulo, SP.

²Instituto de Ciências Biomédicas,
 Universidade de São Paulo, SP.

³Instituto de Ciências Biomédicas,
 Departamento de Imunologia,
 Universidade de São Paulo, SP.

✉ **Niels Camara**
 Av Prof. Lineu Prestes 1730
 Cidade Universitária
 CEP: 05508-000
 São Paulo
 📧 niels@icb.usp.br

RESUMO

A obesidade está intimamente ligada ao estado inflamatório, sendo considerada uma patologia metabólica complexa. Dietas hipercalóricas alteram a composição da microbiota intestinal, sendo a mudança da proporção de bactérias dos filos Bacteroidetes e Firmicutes uma das consequências mais conhecidas. Essa mudança determina a produção de metabólitos específicos do sistema imune, induzindo estado inflamatório responsável pelo agravamento de uma série de doenças. A dieta hipercalórica representa um fator de risco para a obesidade e para o diabetes mellitus, doenças interligadas pelo conceito de lipotoxicidade, e o estado inflamatório também contribui para o aparecimento e para a progressão de doenças cardiovasculares. Com esse artigo, objetivamos estudar a obesidade pela perspectiva imunológica e microbiológica, abordando as consequências de dietas hipercalóricas sobre o estado inflamatório e a sobre a microbiota. Ademais, associar a mudança no microbioma a doenças prevalentes como o diabetes mellitus e as doenças cardiovasculares, apontando abordagens terapêuticas potenciais.

Palavras-chave: imunologia, obesidade, inflamação, microbiota

ABSTRACT

Obesity is closely linked to an inflammatory state, being considered a complex metabolic pathology. Hypercaloric diets alter the composition of intestinal microbiota, and the change in the proportion of bacteria from the Bacteroidetes and Firmicutes phyla is one of the most known consequences. This change causes the production of specific immune system metabolites, inducing an inflammatory state which is responsible for aggravating some diseases. The hypercaloric diet represents a risk factor for obesity and diabetes mellitus, diseases linked by the concept of lipotoxicity, and the inflammatory state also contributes to the onset and to the progression of cardiovascular diseases. In this article, we aim to study obesity from the immunological and microbiological perspective, addressing the consequences of hypercaloric diets on the inflammatory state and microbiota. In addition, to analyze the role of microbiome change in prevalent diseases like diabetes mellitus and cardiovascular diseases, pointing out potential therapeutic approaches.

Keywords: immunology, obesity, inflammation, microbiota

Submetido: 10/12/2018
 Aceito: 26/02/2019

INTRODUÇÃO

A obesidade e sua relação com a saúde das populações sempre foi de grande interesse para a ciência: há muito tempo se sabe do impacto dos maus hábitos alimentares na qualidade de vida dos indivíduos. A obesidade esteve historicamente relacionada a doenças músculo-esqueléticas, obstétricas, cardiovasculares e endocrinológicas, mas apenas na década de 90, momento em que começou a ser interpretada como uma condição de inflamação crônica de baixo grau, os mecanismos que levam o acúmulo de gordura a provocar alterações sistêmicas começaram a ser elucidados. O estado inflamatório provocado pelo acúmulo de gordura visceral seria responsável por alterações metabólicas, imunológicas e até microbiológicas capazes de estabelecer ou provocar o agravamento, sobretudo, de doenças como o diabetes mellitus, a insuficiência cardíaca, a aterosclerose e o infarto do miocárdio. É nesse contexto que o crescente entendimento da importante relação do ser humano com sua microbiota ganha relevância: dietas hipercalóricas alteram a composição da flora intestinal, possibilitando o recrudescimento de mecanismos inflamatórios já estimulados pelo acúmulo de gordura. Nesse ínterim, estudos utilizaram-se dos novos mecanismos moleculares descobertos para criar alternativas terapêuticas no combate às alterações sistêmicas provocadas pela obesidade.

O objetivo desta revisão foi estudar a obesidade pela perspectiva imunológica e microbiológica, abordando as consequências de dietas hipercalóricas sobre o estado inflamatório e a sobre a microbiota. Ademais, associar a mudança no microbioma a doenças prevalentes como o diabetes mellitus e as doenças cardiovasculares, apontando abordagens terapêuticas potenciais.

REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

Foram pesquisadas nas bases de dados "PubMed" e "Scopus", os seguintes descritores: "obesity inflammation", "obesity microbiota", "obesity microbiology", "obesity cardiovascular diseases", "obesity clinical outcomes" no período de 1º de Janeiro de 1990 a 1º de Janeiro de 2019. Os resultados serão e apresentados e discutidos em tópicos.

Inflamação na obesidade

A obesidade está associada a um estado inflamatório local ou sistêmico (TRAYHURN et al., 2004), e a interface apresentada pode ser justificada pela presença de componentes celulares do sistema inflamatório (VAN DEN ELSEN et al., 2017) no tecido adiposo e a liberação de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias pelas células locais (WELLEN et al., 2003).

Sabe-se que o tecido adiposo é crucial para armazenamento de energia e para atividade endócrina (MCGOWN et al., 2014). Sua composição encerra diversos tipos celulares, como pré-adipócitos, adipócitos, células endoteliais, e células que compõem o sistema imune (macrófagos, células dendríticas, mastócitos) (VAN DEN ELSEN et al., 2017). Assim, nos últimos anos, a percepção das comorbidades em pacientes obesos, tem sido associada à resposta inflamatória do tecido adiposo branco, considerado órgão endócrino metabolicamente ativo (BOULOUMIÉ et al., 2005).

No contexto da obesidade, o tecido adiposo sofre remodelamento apresentando estruturas nomeadas de coroa ("crown-like structures"). Caracteristicamente, essas estruturas são macrófagos que rodeiam adipócitos mortos. Portanto, células mortas constituem fatores consideráveis para promover inflamação tecidual, resultando em infiltração exorbitante de macrófagos (CINTI et al., 2005).

Os macrófagos possuem perfis celulares distintos e bem estabelecidos na literatura: são os perfis denominados M1 e M2. Os macrófagos M1 são importantes para expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 (interleucina-6) e o TNF- α (fator de necrose tumoral α). Já os macrófagos M2 possuem fenótipo associado a funções anti-inflamatórias e pró-resolutivas. Na obesidade é sabido que os macrófagos M1 são mais expressos. Compreende-se, portanto, que os macrófagos desempenham uma importante função na manutenção da inflamação na obesidade (LUMENG et al., 2007) (OLEFSKY et al., 2010).

Os adipócitos, responsáveis por estocar lipídios, protegem os órgãos de choques mecânicos e fornecem derivados lipídicos para gasto energético e inflamação (DIBAISE et al., 2008), mas há estudo que lhes atribuem outra função: a produção de moléculas bioativas com ação parácrina e sistêmica, as adipocinas (CARBONE et al., 2016). Nesse grupo, incluem-se quimiocinas, citocinas, hormônios e fatores de crescimento (CARBONE et al., 2016). Dentre as moléculas representantes, destacam-se a leptina, a resistina e a visfatina, todas relacionadas a processos inflamatórios (TILG et al., 2006). Além disso, acredita-se que o desequilíbrio da produção e/ou secreção de adipocinas, devido à disfunção do tecido adiposo, podem favorecer o desenvolvimento de doenças associadas à obesidade (OUCHI et al., 2011).

Sabe-se que com o ganho de peso, os adipócitos podem ainda sofrer hiperplasia e hipertrofia. Tal fenômeno pode causar compressão dos vasos sanguíneos no tecido adiposo, o que impossibilita o suprimento de nutrientes e oxigênio para as células subjacentes e cria um microambiente hipóxico (LOLMÈDE et al., 2003). Pode haver necrose tecidual, o que estimularia a quimiotaxia de macrófagos e a

indução da expressão de mediadores inflamatórios, como IL-6, TNF- α , IFN- γ (interferon- γ), entre outros (WILSON et al., 2006).

A hipóxia tecidual também pode induzir o aumento do estresse oxidativo, provocando o excesso de produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) pelas células do sistema imune. Ademais, a hipernutrição crônica, com o grande consumo de carboidratos e de ácidos graxos saturados pode causar estresse oxidativo mitocondrial por ativar diversas vias bioquímicas e potencializar a geração de ERON em outros tipos celulares (SHOKOLENKO et al., 2009).

De forma geral, é plausível considerar que a obesidade promove reações fisiológicas e, conseqüentemente, geração de respostas inflamatórias. Uma vez que para o sistema imune, o principal objetivo é realizar a manutenção e/ou restauração do tecido por meio de mediadores inflamatórios liberados pelas células locais.

Microbiota na obesidade

A população de bactérias intestinais é responsável por processos de diferenciação e proliferação intestinal. Ela também altera o padrão de absorção de nutrientes do organismo (BÄCKHED et al., 2005), atuando na metabolização deles.

Como grande parte das bactérias reside no trato gastrointestinal, imaginava-se que esses microrganismos exerceriam influência apenas sobre esse local, mas evidências mostram que sua ação não está restrita a essa região, podendo atuar sobre outros tecidos de maneira direta ou indireta (MCFALL-NGAI et al., 2013).

Estudos tentam entender como a microbiota afeta patologias humanas. Há evidências de sua relação com o desenvolvimento e com o agravamento de doenças como obesidade, doenças inflamatórias intestinais (LEY et al., 2006), diabetes (BÄCKHED., 2012) e até cânceres (YOSHIMOTO et al., 2013). Na obesidade, a forma como o organismo metaboliza os nutrientes é um fator essencial para agravar o estado da enfermidade: estudos demonstram que a composição da microbiota intestinal determina a produção de lipoproteínas lipases e modula a absorção de lipídeos (MCFALL-NGAI et al., 2004). Essa influência da microbiota no organismo, tanto no aspecto imunológico, como nutricional, depende da composição de bactérias na flora intestinal. Cada população de bactérias intestinais pode manipular a absorção de nutrientes de uma forma específica (HOOPER et al., 2001).

O ser humano tem a microbiota intestinal baseada em dois principais filos de bactérias: Bacteroidetes e Firmicutes (DUNCAN et al., 2008), contudo a proporção entre a quantidade de bactérias de cada filo pode se alterar de acordo com a dieta. Essa alteração pode se

refletir tanto na composição da microbiota, quanto em sua capacidade de exercer dada função (LOUIS et al., 2014). Nesse contexto, fica evidente sua influência na obesidade, doença associada a padrões de inflamação do organismo (LEY et al., 2006).

A abundância relativa de cada filo na composição da população na flora intestinal é plástica. Em estudos sobre o padrão da microbiota de pessoas obesas e de pessoas magras, foi observado correlação entre o consumo calórico e a abundância de Firmicutes e Bacteroidetes, sendo que indivíduos obesos tendem a ter mais Firmicutes e menos Bacteroidetes do que indivíduos magros (PAHWA et al., 2017). Essa plasticidade também pode ser observada no transplante da microbiota intestinal de camundongos normais para os "germ-free". Estes passam a acumular mais gordura, mesmo sem alteração dietética (MCFALL-NGAI et al., 2004), ou seja, a microbiota afeta a quantidade de energia absorvida da alimentação, o que demonstra a importância da composição de bactérias do trato gastrointestinal nas mudanças metabólicas do organismo.

Estudos demonstram ainda que a alteração da microbiota tem relação direta com a obesidade e com processos inflamatórios ligados a essa doença. A microbiota regula a quantidade de leucócitos presentes no trato gastrointestinal (ABT, et al., 2009), sendo os neutrófilos e os macrófagos de grande importância na inflamação aguda e crônica.

Ilustrando o efeito da alteração da microbiota relacionada à obesidade, sabe-se que a expansão da população de bactérias gram-positivas, no caso as do filo Firmicutes, que ocorre quando o homem apresenta uma dieta com alto teor de gordura, resulta no aumento da produção de ácido desoxicólico. Substância que, liberada na circulação em grandes quantidades, pode provocar carcinoma hepatocelular (YOSHIMOTO, Shin et al., 2013).

Repercussões clínicas - Resistência à insulina e diabetes mellitus

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, a resistência à insulina corresponde à resposta subótima de tecidos periféricos frente a determinado nível do hormônio. Assim, pacientes em tal condição frequentemente apresentam hiperinsulinemia compensatória, podendo ou não manifestar hiperglicemia, sendo que, quando há evidências laboratoriais desta, diagnostica-se a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (SBD, 2017).

Embora possam acontecer isoladamente, há forte relação entre DM2 e obesidade. Um levantamento norte americano de 2015 identificou que, dentre aqueles com índice de massa corpórea (IMC) maior que 25, 34.4% tinham DM, em contraste com a prevalência de 4,5%

presente em pacientes IMC inferior (PANTALONE et al., 2018). Analogamente, análises retrospectivas com pacientes diabéticos indicaram 78,2% com obesidade ou sobrepeso, figurando como a comorbidade mais presente nestes (IGLAY et al., 2016).

Dieta e lipotoxicidade na RI

A dieta hipercalórica apresenta-se como fator de risco tanto para a obesidade como para a DM2, estando ambas relacionadas em sua fisiopatologia através da lipotoxicidade. Esta, refere-se à toxicidade de ácidos graxos livres (AGL), existentes quando a presença de lipídios no organismo excede a capacidade de armazenamento em adipócitos. Nessa situação, os AGL favorecem ativação inflamatória e alterações metabólicas seja no tecido adiposo ou em órgãos periféricos que recebem depósitos ectópicos, dentre eles, o fígado e músculo. (YE, 2013).

No músculo, os lipídios excedentes formam acúmulos citoplasmáticos que, em sua oxidação incompleta, originam derivados tóxicos como ceramidas e diacilglicerol, disruptores da sinalização intracelular de insulina. Por consequência, há menor exteriorização de receptores GLUT4, responsáveis pela captação periférica muscular de glicose, colaborando para a hiperglicemia. Não obstante à menor captação, há também maior produção hepática de glicose. No fígado, o depósito de AGL reduz a sinalização da insulina, suprimindo seu efeito de inibir a glicogenólise e a gliconeogênese. (CUSI, 2012).

Inflamação na RI

A associação entre resistência à insulina e inflamação, dada por mecanismos autoimunes, é já reconhecida no DM1. Recentemente, constatou-se que graus leves de inflamação também estão presentes em ilhotas de Langerhans no DM2, condição em que haveria infiltrado de macrófagos e citocinas IL-1 β (interleucina 1 β) e IFN γ . Nesse ambiente, existiria um comprometimento da sobrevivência glandular e da produção hormonal. Não obstante, sabe-se que tal mecanismo isoladamente não justifica a hiperglicemia, tendo em vista a elevada insulinemia compensatória que pode estar presente por longo período da DM2 (HOTAMISLIGIL et al., 2011), sendo importante considerar também a repercussão inflamatória em demais sítios.

Dentre as citocinas, o TNF- α é um dos principais responsáveis pela resistência à insulina no tecido adiposo. Em sua presença, há fosforilação inadequada do sinalizador intracelular IRS-1 (insulin receptor substrate 1), um dos mediadores da sinalização intracelular de insulina, comprometendo a ação hormonal e repercutindo em maior lipólise basal e

liberação de AGL (HOTAMISLIGIL et al., 1996). Além disso, o TNF- α contribui para aumento de moléculas de MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1) e de IL-6, que aumentam infiltrado inflamatório e diminuem secreção de adiponectina, respectivamente. Os produtos liberados no microambiente, juntamente com AGL ativam vias relacionadas a JNK (c-Jun N-terminal quinase) e NF- κ B (fator nuclear kappa b), que realimentam a transcrição de fatores inflamatórios (HOTAMISLIGIL, GOKHAN, 2011).

A inflamação sistêmica repercute, por consequência, em outros tecidos. No fígado, TNF- α e IL-6 promovem síntese de triglicérides e ativação de células de Kupffer, colaborando para desenvolvimento de esteatohepatite não alcoólica e redução de reservas de glicogênio (HOTAMISLIGIL et al., 2011). No sistema nervoso central, TNF- α , IL-1 β e IL-6, produzidas localmente via receptor tipo Toll 4 (TLR4), interferem no ganho de peso e na função de astrócitos e micróglia, relacionando-se com ambiente oxidante e lesão celular eventualmente permanente. Disfunções neurais ocorrem também devido à resistência à leptina que acompanha a obesidade, repercutindo na regulação de fome, já que tal hormônio participa na estimulação de neurônios produtores de pró-opiomelanocortina (POMC), um metabólito que induz saciedade (THALER et al., 2013).

Microbiota na RI

Assim como na obesidade, o DM associa-se à modificações de microbiota. Mecanismos pelos quais a microbiota interfere ou é modulada no DM não estão totalmente elucidados, embora a inflamação provavelmente esteja associada. Por exemplo, animais knock-out para NLRP3, sinalizador responsável pela clivagem de IL-1 β em sua forma ativa, possuem menor razão Firmicutes/Bacteroidetes, padrão oposto ao encontrado na obesidade (PAHWA et al., 2017). Outro fator é a baixa presença de *Arkkermansia* no DM, bactéria cujos metabólitos tem função anti-inflamatória, como inibição de NF- κ B (SAAD et al., 2016).

Atualmente, um dos elementos de maior destaque na microbiota são os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), sobretudo o butirato e o acetato, além dos receptores de ácido graxo livre FFAR2 e FFAR3 (free fat acid receptors 2 e 3). A ligação a estes relaciona-se à liberação do hormônio anorexígeno peptídeo YY (PYY), e à liberação de incretinas GLP1 e GLP2 (glucagon-like peptides), responsáveis pela secreção de insulina e retardamento do esvaziamento gástrico, promovendo saciedade (FREELAND et al., 2010). No entanto, efeitos benéficos dos SCFAs são ainda questionados. Em estudo in vivo mostrou-se aumento de acetato em animais obesos insulinoresistentes, sugerindo que tal metabólito seja importante na retroalimentação do processo ao induzir secreção de grelina, composto

orexígeno que aumenta a ingestão de glicose e promove consequente formação de acetato (PERRY et al., 2016). Em outro experimento, constatou-se que, em animais knock-out para GPR43 (G coupled-protein receptor 43), a ligação de SCFAs induzia produção de TNF- α por macrófagos M2 do tecido adiposo, local que tradicionalmente expressa elevados níveis de tal receptor (NAKAJIMA et al., 2017).

Repercussões clínicas da obesidade - Doença cardiovascular

Inflamação na doença cardiovascular

O estado inflamatório produzido por distúrbios metabólicos contribui para o aparecimento e para a progressão de doenças cardiovasculares (TAUBE et al., 2012). A atividade do tecido adiposo nos obesos contribui para a formação de um estado de baixa inflamação (POPKO et al., 2010), principalmente, pela liberação de mediadores inflamatórios.

Adiponectina

Os níveis de adiponectina estão reduzidos em indivíduos obesos (NIGRO et al., 2014). Os efeitos da adiponectina incluem a inibição de eventos pró-inflamatórios e de respostas hipertróficas (OUCHI et al., 2007), e sua diminuição está associada a isquemias cardíacas e a doenças arteriais periféricas (SHIBATA et al., 2009).

Leptina

A leptina, classicamente, é conhecida por seu papel no controle do peso corporal e na termogênese, mas estudos demonstraram também sua importância na regulação da pressão arterial. A leptina age sobre o sistema nervoso simpático e, além de aumentar a termogênese no tecido adiposo marrom, é capaz de estimular o tráfico simpático para órgãos como os rins e suprarenais (NIIJIMA et al., 1998) (NIIJIMA et al., 1999) (TANIDA et al., 2000). Estudos demonstraram ainda que a leptina além de ser capaz de alterar a secreção de metabólitos do óxido nítrico em ratos (FRUHBECK et al., 1999), pode, de forma independente, estar relacionada a mecanismos de vasodilatação (LEMBO et al., 2000). Os efeitos da hiperleptinemia crônica também já foram estudados: ratos expostos a doses diárias de leptina apresentaram elevação da pressão arterial média (SHEK et al., 1998) (KUO et al., 2001).

Endotelina-1

A atividade da endotelina-1, peptídeo responsável pela vasoconstrição endotelial, está aumentada em obesos (WEIL et al., 2010), demonstrando que o sobrepeso e a obesidade podem estar relacionados com disfunções da vasoconstrição que contribuem para doenças endoteliais como a aterosclerose e a hipertensão.

IL-6 e TNF- α

Níveis elevados de IL-6 podem contribuir para a progressão de dano miocárdico e da disfunção cardíaca crônica resultante de diversas causas (WOLLERT et al., 2001) (MACGOWAN et al., 1997) (KANDA et al., 2004). Já o TNF- α (fator de necrose tumoral) modula a contratilidade cardíaca e a resistência periférica, e estudos demonstram que níveis aumentados dessa citocina estão relacionados com a fisiopatologia de miocardites (HUBER et al., 2010), lesões de isquemia e reperfusão (DURÁN, 2008) e progressão de insuficiência cardíaca (FERRARI et al., 1999).

Obesidade e microbioma: a mudança da microbiota como fator de risco cardiovascular

Mudanças na composição da microbiota resultantes de dietas com altas concentrações de gordura favorecem espécies de bactérias produtoras de LPS (lipopolissacarídeos) (GRAHAM et al., 2015). Altos níveis de LPS são responsáveis pela ativação de TLR (toll like receptor), que está relacionada à ativação de outras vias, como JNK e a NF- κ B. Estas, ativadas, regulam genes envolvidos nas respostas de estresse implicadas na fisiopatologia de miocardiopatias e de defeitos de condução (PETRICH et al., 2004).

Perspectivas terapêuticas

Modulação inflamatória

Considerando a importância do TNF- α na obesidade, sua inibição figurou como uma das primeiras abordagens terapêuticas potenciais. A Tabela 1 indica os principais estudos com anticorpo monoclonal nesse contexto. Apesar de resultados heterogêneos, a ação favorável dos anti-TNF- α , Etanercept ou Infliximab, quando presente, é mais expressiva na redução de fatores relacionados à morbimortalidade, como inflamação e resistência à insulina, do que na perda ponderal (STANLEY et al., 2011). Tal achado eventualmente seja justificado por restrito espaço amostral. Os resultados sugerem também que a inflamação não atua isoladamente na promoção de obesidade.

A participação de demais elementos é reforçada, por exemplo, no uso das tiazolidinedionas (TZDs). Elas induzem o fator de transcrição PPAR γ , reduzindo níveis de TNF- α , IL-6, LDL e TG. O efeito adverso é o ganho de peso secundário à retenção de líquido e hiperplasia de adipócitos (WILDING, 2006). Ainda nesse sentido, nota-se clinicamente que determinados medicamentos imunossupressores, como glicocorticóides e inibidores da calcineurina, acompanham ganho de peso, seja por desregulação endócrina ou imune (BAMGBOLA, 2017).

Na realidade, estudos experimentais mostram que deve haver um balanço entre estímulos pró e anti-inflamatórios. Animais completamente deficientes em sinalizadores pró-inflamatórios podem ter maior

suscetibilidade à obesidade quando comparada à restrição de inflamação por apenas algumas células, como em macrófagos (CASTOLDI et al., 2017). Tais abordagens terapêuticas seletivas ainda são um desafio, mas poderiam

não só atingir melhor controle da patologia como também reduzir consequências indesejáveis, como a suscetibilidade à infecção que acompanha o bloqueio do sistema imune (BAMGBOLA, 2017).

Tabela 1: Efeito de anticorpos anti-TNF- α na inflamação, resistência à insulina e peso

Medicamento	Inflamação	DM resistência à insulina	Peso	Referência
Etanercept	-	n.s	n.s	(Dominguez et al., 2005)
Etanercept	↑ Adiponectina	n.s	-	(LO et al., 2007)
Etanercept	↓ TNFa ↑ Adiponectina	↓ glicemia jejum	n.s	(STANLEY et al., 2011)
Infliximab	↓ PCR	↓ resistência à insulina	-	(WASCHER et al., 2011)

"n.s": diferença não significativa ($p > 0,05$). "-": dado não aferido

Modulação microbiana

Dada a existência de padrões característicos da microbiota de indivíduos magros em contraste com obesos, modulações podem ser tentadas, por exemplo, com probióticos ou prebióticos. Embora as definições de ambos venham sofrendo alterações, considera-se que prebióticos são elementos capazes de induzir benefícios sobre a microbiota do paciente, estimulando proliferação ou atividade bacteriana. Os probióticos, por outro lado, são composições com microorganismos vivos que exerceriam diretamente efeitos saudáveis (SCHREZENMEIR, 2001).

O principal prebiótico estudado é a inulina enriquecida com oligofrutose, e o mais comum probiótico são cepas de *Lactobacillus* (DELZENNE et al., 2011). Resultados de pesquisas clínicas relacionando estes com obesidade estão na Tabela 2. Novamente, discordâncias de resultados possivelmente devem-se à baixa amostra e diferentes concentrações bacterianas administradas. Entretanto, os dados indicam que a alteração de microbiota interferiria não só na inflamação e sensibilidade à insulina, como também na redução de

peso (ZARRATI et al., 2014).

Curiosamente, além da modulação microbiana intencional através de pré e pró-bióticos, esta também é modificada iatrogenicamente com antibióticos, tendo possíveis implicações clínicas. Algumas coortes mostram que uso de antibióticos na infância acompanharam maior risco de obesidade (AJSLEV, T. A. et al., 2011). Estudos em adultos obesos também indicam que antibióticos reduzem microbiota intestinal e impactam no metabolismo (REIJNDERS et al., 2016).

O transplante fecal também emergiu como via de modulação. Ele consiste em fornecer ao receptor uma suspensão fezes de doador saudável, através de cápsula, cânulas ou colonoscópio. No âmbito da obesidade, há carência de estudos clínicos do método, mas um ensaio em pacientes com SM o transplante melhorou sensibilidade à insulina (VRIEZE et al., 2012), dado condizente com estudos animais, nos quais o compartilhamento de microbiota de magros com obesos é protetor para ganho de peso, e, por outro lado, o transplante de microbiota de obesos favorece a obesidade nos receptores (GROOT et al., 2017).

Tabela 2: Efeito de prebióticos e probióticos na inflamação, resistência à insulina e peso

Cepa	Inflamação	DM resistência à insulina	Peso	Referência
<i>Lactobacillus gasseri</i>	↑ Adiponectina	-	↓ tecido visceral ↓ Peso	(KADOOKA et al., 2010)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>casei</i>	↓ PCR ↓ IL-17 ↓ TNFa	↓ Leptina	↓ IMC	(ZARRATI et al., 2014)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	↓ TNFa ↑ Adiponectina	↓ Leptina	↓ Massa total e massa gorda	(SANCHEZ et al., 2014)
Inulina + oligofrutose	↓ IL-6	n.s	↓ Massa ↓ IMC	(NICOLUCCI et al., 2017)
Inulina + oligofrutose	-	n.s	-	(LIEBER et al., 2014)

"n.s": diferença não significativa ($p > 0,05$). "-": dado não aferido

CONCLUSÃO

O estudo da obesidade como condição inflamatória, e sua modulação pela microbiota, é ilustrativo da importância das ciências básicas tanto na compreensão integrada da fisiopatologia de comorbidades, como na abordagem translacional para desenvolvimento de novas terapêuticas. Embora resultados positivos de estudos experimentais tenham sido parcialmente reproduzidos na clínica, a literatura ainda carece de estudos maiores e mais sensíveis. Estes, por sua vez, podem se beneficiar de evidências já presentes em modelos animais para delimitação de novos alvos. Ressalta-se, no entanto, que, sendo a obesidade uma doença multifatorial, sua compreensão deve idealmente considerar a existência de tais variáveis, reconhecendo potenciais e limitações para abordagens efetivas.

AGRADECIMENTO/FINANCIAMENTO

Os autores são gratos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, à CAPES e à FAPESP (Bolsas 2018/14511-9, 2018/06338-7, 2018/20722-4, 2018/21844-6).

REFERÊNCIAS

- ABT, M. C.; ARTIS, D. The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 25, n. 6, p. 496, feb. 2009.
- AJSLEV, T. A. et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. **International Journal of Obesity**, v. 35, p. 522-529, abr. 2011
- BAMGBOLA, O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 7, n. 3, p. 110-127, jun. 2017.
- BÄCKHED, F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 44, p. 15718-15723, nov. 2004.
- BÄCKHED, F. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. **Science**, v. 307, n. 5717, p. 1915-1920, mar. 2005.
- BOULOUMIÉ, A. et al. Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 8, n. 4, p. 347-54, jul. 2005.
- CASTOLDI, A. et al. Dectin-1 activation exacerbates obesity and insulin resistance in the absence of myd88. **Cell reports**, v. 19, n. 11, p. 2272-2288, jun. 2017.
- CARBONE, F. et al. Metabolic control of immune tolerance in health and autoimmunity. **Seminars in Immunology**, v. 28, n. 5, p. 491-504, oct. 2016.
- CINTI, S. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. **Journal Lipid Research**, v. 46, n. 11, p. 2347-55, nov. 2005.
- DELZENNE, N. M. et al. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, p. 639-646, aug. 2011
- DIABETES.ORG. Diretrizes sociedade brasileira de diabetes 2017-2018. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>. Acesso em: 08 dez. 2018.
- DIBAISE, J. K. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 83, n. 4, p. 460-469, apr. 2008.
- DUNCAN, S. H. et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 11, p. 1720, nov. 2008.
- DURÁN, W. N. The double-edge sword of TNF-alpha in ischemia-reperfusion injury. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 295, n. 6, p. H221-222, oct. 2008.
- FERRARI, R. The role of TNF in cardiovascular disease. **Pharmacological Research**, v. 40, n. 2, p. 97-105, aug. 1999.
- FREELAND, K. R. et al. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide yy, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. **The British Journal of Nutrition**, v. 103, n. 3, p. 460-466, feb. 2010.
- FRUHEBECK, G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. **Diabetes**, v. 48, n. 4, p. 903-908, apr. 1999.
- GRAHAM, C.; MULLEN, A.; WHELAN, K. Obesity and the gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms. **Nutrition Reviews**, v. 73, n. 6, p. 376-385, jun. 2015.
- GROOT, P. F. de et al. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. **Gut Microbes**, v. 8, n. 3, p. 253-267, fev. 2017.
- HOOPER, L. V. et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. **Science**, v. 291, n. 5505, p. 881-884, feb. 2001.
- HOTAMISLIGIL, G. S. et al. Irs-i-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in tnf-a- and obesity-induced insulin resistance. **Science**, v. 271, n. 5249, p. 665-670, feb. 1996.

- GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGILI, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual reviews**, v. 29, p. 415-445, apr. 2011.
- HUBER S. Tumor necrosis factor-alpha promotes myocarditis in female mice infected with coxsackievirus B3 through upregulation of CD1d on hematopoietic cells. **Viral Immunology**, v. 23, n. 1, p. 79-86, feb. 2010.
- IGLAY, K. et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. **Current Medical Research and Opinion**, v. 32, n. 7, p. 1243-1252, jul. 2016.
- KADOOKA, Y. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (lactobacillus gasseri sbt2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, n. 6, p. 636-643, mar. 2010.
- KANDA, T., TAKAHASHI, T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. **Japanese Heart Journal**, v. 45, n. 2, p. 183-193, mar. 2004.
- KELLY, T. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 9, p. 1431-7, sep. 2008.
- LEMBO, G. et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. **Diabetes**, v. 49, n. 2, p. 293-297, feb. 2000.
- LEY, R. E. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1022, dec. 2006.
- LIEBER, A. et al. Effect of oligofructose supplementation on body weight in overweight and obese children: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **British Journal of Nutrition**, v. 112, n. 12, p. 2068-2074, dec. 2014.
- LO, J. et al. Effects of tnf- α neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 293, n. 1, p. 102-109, jul. 2007.
- LOLMÈDE, K. et al. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. **International Journal of Obesity**, v. 27, n. 10, p. 1187-95, oct. 2003.
- LOUIS, P.; HOLD, G. L.; LINT, H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. **Nature Reviews Microbiology**, v. 12, n. 10, p. 661, nov. 2014.
- LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 1, p. 175-84, jan. 2007.
- MACGOWAN, G. A. et al. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 79, n. 8, p. 1128-1131, apr. 1997.
- MCGOWN, C.; BIRERDINC, A.; YOUNOSSE, Z. M. Adipose tissue as an endocrine organ. **Clinics in Liver Disease**, v. 18, n. 1, p. 41-58, feb. 2014.
- MCFALL-NGAI, M. et al. Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 9, p. 3229-3236, feb. 2013.
- NAKAJIMA, A. et al. The short chain fatty acid receptor gpr43 regulates inflammatory signals in adipose tissue m2-type macrophages. **Plos One**, v. 12, n. 7, p. 1-18, jul. 2017.
- NICOLUCCI, A. C. et al. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. **Gastroenterology**, v. 153, n. 3, p. 711-722, sep. 2017.
- NIGRO, E. et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. **BioMed Research International**, v. 2014, jul. 2014.
- NIJIMA, A. Afferent signals from leptin sensors in the white adipose tissue of the epididymis, and their reflex effect in the rat. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 73, n. 1, p. 19-25, aug. 1998.
- NIJIMA, A. Reflex effects from leptin sensors in the white adipose tissue of the epididymis to the efferent activity of the sympathetic and vagus nerve in the rat. **Neuroscience Letters**, v. 262, n. 2, p. 125-128, mar. 1999.
- OLEFSKY, J. M.; GLASS, C. K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. **Annual Review of Physiology**, v. 72, p. 219-46, mar. 2010..
- OUCHI, N.; WALSH, K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. **Clinica Chimica Acta**, v. 380, n. 1-2, p. 24-30, may. 2007.
- OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 2, p. 85-97, feb. 2011.
- PAHWA, R. et al. Gut microbiome and inflammation: a study of diabetic inflammasome-knockout mice. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, p. 1-5, dec. 2017.
- PANTALONE, K. M. et al. Prevalence and recognition of obesity and its associated comorbidities: cross-sectional analysis of electronic health record data from a large us integrated health system. **Bmj Open**, v. 7, n. 11, p. 1-9, out. 2018.
- PERRY, R. J. et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. **Nature**, v. 534, p. 213-217, jun. 2016.
- PETRIC, B. G. et al. Targeted activation of c-Jun N-terminal kinase in vivo induces restrictive cardiomyopathy and conduction defects. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 15, p. 15330-15338, apr. 2004.

- POPKO, K. et al. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. **European Journal of Medical Research**, v. 15, n. 2, p. 120, nov. 2010.
- REIJNDERS, D. et al. Effects of gut microbiota manipulation by antibiotics on host metabolism in obese humans: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Cell Metabolism**, v. 24, n. 1, p. 63-74, jul. 2016.
- SAAD, J. A. et al. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. **Physiology**, v. 31, n. 4, p. 283-293, jul. 2016.
- SANCHEZ, M. et al. Effect of lactobacillus rhamnosus cgmcc1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 8, p. 1507-1519, apr. 2014.
- SCHREZENMEIR, J.; VRESE, M. D. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 73, n. 2, p. 361-364, feb. 2001.
- SHOKOLENKO, I. et al. Oxidative stress induces degradation of mitochondrial DNA. **Nucleic Acids Research**, v. 37, n. 8, p. 2539-48, may. 2009.
- STANLEY, T. L. et al. Tnf- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 1, p. 146-150, jan. 2011.
- SHIBATA, R.; OUCHI, N.; MUROHARA, T. Adiponectin and cardiovascular disease. **Circulation Journal**, p. 0902260284-0902260284, mar. 2009.
- TANIDA, M. et al. Leptin injection into white adipose tissue elevates renal sympathetic nerve activity dose-dependently through the afferent nerves pathway in rats. **Neuroscience Letters**, v. 293, n. 2, p. 107-110, oct. 2000.
- TAUBE, A. et al. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, n. 11, p. H2148-2165, mar. 2012.
- THALER, J. P. et al. Hypothalamic inflammation: marker or mechanism of obesity pathogenesis? **Diabetes**, v. 62, p. 2629-2634, apr. 2013.
- TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **British Journal of Nutrition**, v. 92, n. 3, p. 347-55, sep. 2004.
- TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 772-83, oct. 2006.
- VAN DEN ELSEN, L. W. et al. Embracing the gut microbiota: the new frontier for inflammatory and infectious diseases. **Clinical & Translational Immunology**, v. 6, n. 1, p. e125, jan. 2017.
- VRIEZE, A. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. **Gastroenterology**, v. 143, n. 4, p. 913-916, oct. 2012.
- WASCHER, T. C. et al. Chronic tnf- α neutralization does not improve insulin resistance or endothelial function in "healthy" men with metabolic syndrome. **Molecular Medicine**, v. 17, n. 4, p. 189-193, mar. 2011.
- WEIL, B. R. et al. Enhanced endothelin-1 system activity with overweight and obesity. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 301, n. 3, p. H689-695, sep. 2011.
- WILDING, J. Thiazolidinediones, insulin resistance and obesity: finding a balance. **The International Journal of Clinical Practice**, v. 60, n. 10, p. 1272-1280, sep. 2006.
- WOLLERT, K. C.; DREXLER, H. The role of interleukin-6 in the failing heart. **Heart Failure Reviews**, v. 6, n. 2, p. 95-103, mar. 2001.
- WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1785-8, dec. 2003.
- YE, J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. **Frontiers of Medicine**, v. 7, n. 1, p. 14-24, mar. 2013.
- YOSHIMOTO, S. et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. **Nature**, v. 499, n. 7456, p. 97, jul. 2013.
- ZARRATI, M. et al. Effects of probiotic yogurt on fat distribution and gene expression of proinflammatory factors in peripheral blood mononuclear cells in overweight and obese people with or without weight-loss diet. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 33, n. 6, p. 417-425, jul. 2014.

Enfermagem



A Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Juiz de Fora vem ao longo da sua história contribuindo com a manutenção da saúde da população. Com a missão de formar enfermeiros generalistas, incorpora em seu processo de formação atributos que permitem a atuação competente deste profissional no Sistema Único de Saúde. Comprometida com a geração e disseminação de conhecimentos, desenvolve atividades de ensino, pesquisa e extensão. Em parceria com o Hospital Universitário, oferece programa pioneiro, em Minas Gerais, de Pós-Graduação Lato sensu - Residência de Enfermagem em Saúde do Adulto. Integrando o NATES, oferece programa de Residência em Saúde da Família e, atualmente, participa do Programa de Residência Multiprofissional do HU.

Disponibiliza ainda aos enfermeiros cursos de Especialização e cursos de Licenciatura. Atendendo mais uma vez a necessidade de formação dos profissionais da área, iniciou no ano de 2010 o Mestrado em Enfermagem, com o objetivo de orientar ações no campo da pesquisa, zelar pela execução das mesmas, estimular sua produção e permitir o fortalecimento do saber em enfermagem.

FACULDADE DE ENFERMAGEM DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Campus Universitário – Faculdade de Enfermagem
Bairro Martelos – Juiz de Fora – MG CEP: 36036-300
E-mail: direcao.enfermagem@uffj.edu.br
Site: www.uffj.br/enfermagem
Telefone: (32) 2102-3821

João Eduardo Cascelli Schelb
 Scalla Pereira¹,
 Danielle Guedes Andrade
 Ezequiel²,
 Mônica Barros Costa²,
 Rogério Baumgratz de Paula²

¹Hospital Universitário da
 Universidade Federal de Juiz de
 Fora (HU-UFJF).

²Departamento de Clínica
 Médica – Faculdade de Medicina,
 Universidade Federal de Juiz de
 Fora, Juiz de Fora, MG.

✉ **João Eduardo Pereira**
 Rua Oscar Vidal, 147/602
 CEP: 36010-060
 Juiz de Fora, MG
 📧 joaoeschelb@gmail.com

RESUMO

A epidemia de obesidade observada nas últimas décadas é acompanhada de aumento exponencial de doenças crônicas relacionadas, com destaque diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e doenças cardiovasculares. Do mesmo modo, a obesidade constitui fator de risco independente para o desenvolvimento de doença renal crônica, condição associada a elevados índices de morbidade e de mortalidade. A obesidade causa lesão renal de maneira indireta, por meio de sua estreita associação com hipertensão arterial sistêmica e com diabetes mellitus tipo 2 e de maneira direta, ao induzir adaptações glomerulares que culminam na glomerulopatia específica da obesidade. Além disso, o excesso de peso contribui para o agravamento de glomerulopatias pré-existentes. Múltiplos fatores explicam o desenvolvimento e o agravamento das lesões renais associadas à obesidade, em especial alterações hemodinâmicas, inflamatórias e metabólicas. Nesse contexto, a redução do peso corporal com ênfase nas alterações metabólicas e inflamatórias bem como o tratamento da hipertensão arterial e do diabetes mellitus constituem o primeiro passo para a prevenção primária e secundária do desenvolvimento de doença renal crônica. Nesta revisão serão apresentados os principais mecanismos fisiopatológicos da lesão renal associada à obesidade.

Palavras-chave: obesidade, doença renal crônica, glomeruloesclerose segmentar e focal, síndrome metabólica, sobrepeso

ABSTRACT

In the last decades, the obese epidemic has been accompanied by an exponential increase in the prevalence of chronic conditions such as type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, and other forms of cardiovascular disease. Moreover, obesity is an independent risk factor for the development of chronic kidney disease, itself a condition associated with high risk of morbidity and mortality. Obesity can cause chronic kidney disease both indirectly, as a major risk factor for diabetes and hypertension, and directly, through adaptive glomerular changes that evolve into a specific form of glomerulopathy. Furthermore, excessive weight can worsen other forms of pre-existent glomerular diseases. Multiple factors can explain the development and worsening of renal lesions associated with obesity, mainly through hemodynamic, inflammatory and metabolic changes. In this context, reduction of body weight with emphasis on metabolic and inflammatory changes, as well as the treatment of hypertension and diabetes, constitute the first step towards primary and secondary prevention against development of chronic kidney disease. This review presents the physiopathology of the obesity related glomerulopathy.

Keywords: obesity, chronic kidney disease, focal segmental glomerulosclerosis, metabolic syndrome, overweight

Submetido: 17/12/2018
 Aceito: 19/12/2018



INTRODUÇÃO

A pandemia de obesidade tornou-se um problema global de saúde pública. Entre os anos 1978 e 2013, a proporção de indivíduos com sobrepeso ($IMC \geq 25\text{kg}/\text{m}^2$) e obesidade ($IMC \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$) aumentou de 28,8% para 36,9%, entre os homens e de 29,8% para 38%, entre as mulheres (D'AGATI et al., 2016). No Brasil, segundo o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), o número de pessoas acima do peso aumentou 26,3% em 10 anos, passando de 42,6%, em 2006 para 53,6%, em 2016. No mesmo período, considerando apenas os pacientes obesos ($IMC \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$), o aumento foi de 60%, elevando-se de 11,8% para 18,9%, com frequência semelhante em ambos os sexos e com leve predomínio entre as mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). No estudo longitudinal de saúde do adulto, (ELSA), que avaliou mais de 15 mil indivíduos nas diversas capitais do Brasil, entre o período de 2009 e 2013, observou-se que 65,9% dos homens e 60,8% das mulheres apresentavam excesso de peso (SCHMIDT et al., 2014). O mesmo foi observado em estudo que incluiu amostra representativa da população de Juiz de Fora, no qual dentre os 1.032 indivíduos avaliados, observou-se que 61,6% se encontravam acima do peso (sobrepeso ou obesidade) (MIRANDA et al., 2017).

Em paralelo à epidemia de obesidade, observa-se aumento do número de casos de doenças crônicas a ela relacionadas. Segundo o National Health and Nutrition Examination Study III (NHANES III), que envolveu mais de 16 mil participantes, a obesidade se associou a aumento na prevalência de diabetes tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana, dislipidemia, neoplasias e osteoartrose. Indivíduos obesos também são mais propensos ao desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) ou ao agravamento de DRC preexistente. Em concordância, uma coorte histórica, mostrou que tanto o sobrepeso quanto a obesidade constituem fatores de risco independentes para o desenvolvimento de DRC. Nessa coorte, o risco relativo de DRC aumentou de 1,87, em indivíduos com sobrepeso para 7,07, em casos de obesidade grau 3 ($IMC \geq 40\text{ kg}/\text{m}^2$) (HSU et al., 2006).

A obesidade gera aumento da demanda metabólica corporal, que compromete o funcionamento adequado dos rins e leva à perda progressiva da função renal. Além disso, os distúrbios metabólicos presentes na obesidade contribuem de modo importante para a lesão renal, em indivíduos com excesso de peso (ZHU; SCHERER, 2018). Nesse sentido, o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis por esta associação é ferramenta importante para implantação de possíveis medidas preventivas ou terapêuticas da lesão renal em obesos.

REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

Mecanismos de lesão renal na obesidade

Além dos danos indiretos que a obesidade pode provocar nos rins, através da estreita associação com o DM2 e a HAS ambas consideradas as principais causas de DRC no mundo, indivíduos obesos estão expostos a danos renais diretos mediados por alterações da hemodinâmica renal além de alterações metabólicas e inflamatórias (NAUMNIK; MYSLIWIEC, 2010; SILVA JUNIOR et. al., 2017).

Obesidade e hemodinâmica renal

A obesidade induz substancial aumento da demanda metabólica, que cursa com hipertensão glomerular associada com aumento do fluxo plasmático renal, da fração de filtração, da reabsorção de sódio e do ritmo de filtração glomerular. Em estudos com cães tornados obesos, observou-se elevação do fluxo plasmático renal e da TFG, bem como balanço positivo de sódio, HAS e albuminúria (DE PAULA; SILVA; HALL, 2004). Em animais obesos, observa-se expansão da cápsula de Bowman e aumento da matriz mesangial, sendo estas alterações associadas a maior expressão de TGF β 1 (transforming growth factor beta 1) glomerular e aumento dos níveis de glicosaminoglicanos na membrana basal tubular (HENEGAR; BIGLER; HENEGAR, 2001; CHAGNAC; WEINSTEIN; KORZETS, 2000).

A hiperfiltração renal observada nos obesos é provavelmente secundária ao aumento da demanda metabólica, que eleva o débito cardíaco, a pressão arterial (PA) e o fluxo sanguíneo a órgãos não adiposos, como os rins. Este fenômeno é acompanhado de vasodilatação da arteríola aferente e hiperfiltração glomerular. Como consequência, ocorre aumento da reabsorção de sódio nos segmentos proximais do néfron, com redução da oferta desse íon aos segmentos distais e ativação da mácula densa. Uma vez ativado, esse mecanismo denominado feedback tubuloglomerular, ocorre vasodilatação aferente e secreção de renina, o que culmina em expansão do volume extracelular e vasoconstrição da arteríola eferente. Deste modo, ocorreria balanço positivo de sódio associado com maior estresse glomerular (HALL et. al., 1993; HALL, 2003; CHAGNAC; WEINSTEIN; KORZETS, 2000).

Um segundo mecanismo propõe que o evento principal seja a hiperativação do sistema renina-angiotensina (SRA) secundária ao aumento da reabsorção proximal de sódio. Uma vez ativado, o SRA promove vasoconstrição preferencial da arteríola eferente com acentuação da hipertensão intraglomerular levando ao desenvolvimento de HA resistente, hipertrofia da camada média, lesão endotelial e aumento do risco cardiovascular (D'AGATI

et al., 2016; ZHU; SCHERER, 2018; FRIGOLET; TORRES; TOVAR, 2013). Considerando que até um terço da produção de angiotensinogênio tem origem nos adipócitos, quanto maior o grau de obesidade, maior o nível circulante dessa molécula, o que culmina com a hiperatividade do SRA (ZHU; SCHERER, 2018). Estes dados estão de acordo com modelos animais de deleção específica do angiotensinogênio do tecido adiposo, o que implica em redução significativa da PA sem, no entanto, alterar a massa do tecido adiposo (YIANNIKOURIS et al., 2012). Por outro lado, a super-expressão do angiotensinogênio específico do tecido adiposo causa aumento da PA e alterações morfológicas e funcionais renais, independente da massa de adipócitos (MASSIERA et al., 2001).

É sabido que o angiotensinogênio é convertido em sua forma metabolicamente ativa, a angiotensina II, após passar por uma série de processos enzimáticos e exerce suas funções através de seus receptores 1 e 2 (AT1 e AT2). Os receptores AT1 são acoplados à proteína G e exercem a maior parte das funções do SRA, quais sejam vasoconstrição, aumento da sede, produção de aldosterona, aumento da reabsorção de sódio, ativação do sistema nervoso simpático, hipertrofia e fibrose (NGUYEN; TOUYZ, 2011). Os receptores AT2, por sua vez, desempenham funções opostas: vasodilatação, natriurese além de ações anti-inflamatória e anti-fibrótica (LAMARIÉ; SCHIFFRIN, 2010). Em estudos experimentais com ratos submetidos à dieta rica em gordura, observou-se aumento da expressão dos receptores AT1 nos rins e no tecido adiposo (COLE et al., 2010; GUO et al., 2017). Ainda em outros modelos animais, a deleção da isoforma dominante do AT1 não provoca HAS, mas causa danos estruturais aos rins, como expansão mesangial e vacuolização tubular (MA et al., 2011).

Por fim, de maneira complementar à maior produção de angiotensina II, indivíduos obesos apresentam aumento da secreção de fatores liberadores de mineralocorticoides provenientes dos adipócitos e desenvolvem hiperaldosteronismo secundário. Este aumento é demonstrado em modelos experimentais e humanos de obesidade, diabetes mellitus e de doenças cardiovasculares (HIRATA et al., 2012; GUO et al., 2008), e são corroborados por estudos com fármacos que bloqueiam os receptores de mineralocorticoides, como a eplerenona e espironolactona, que melhoram sobremaneira o controle pressórico e as alterações metabólicas e vasculares em indivíduos obesos. (DE PAULA; SILVA; HALL, 2004; TIROSH; GARG; ADLER, 2010). Acredita-se que a aldosterona provoque dano renal por contribuir com alterações da hemodinâmica renal, predispondo à hiperfiltração e à retenção de sódio, à semelhança do que ocorre com a angiotensina II, mas também elevando a produção de fatores de crescimento e espécies reativas de oxigênio,

com consequente inibição da degradação da matriz extracelular e fibrose (REMUZZI; CATTANEO; PERICO, 2008).

Independente dos mecanismos, a hiperfiltração glomerular, associada ou não a aumento da excreção urinária de albumina e, por vezes, de proteinúria nefrótica, pode implicar em progressão de DRC. Nestes casos a lesão histológica mais frequente é representada pela glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF). Este mecanismo, demonstrado em estudos clássicos de Brenner e colaboradores em modelos animais, (BRENNER; LAWLER; MACKENZIE, 1996) encontra analogia em situações de excesso de peso, podendo inclusive ser intensificado pelo ambiente inflamatório e metabólico da obesidade (NAUMNIK; MYSLIWIEC, 2010; SILVA JUNIOR et. al., 2017).

Mecanismos inflamatórios e metabólicos

O tecido adiposo é uma estrutura metabolicamente ativa que tem função importante na regulação do balanço energético. Existem diferentes tipos de tecido adiposo, destacando-se os tecidos adiposos branco, marrom e bege. O tecido adiposo branco, presente em maior quantidade, tem como principal função o estoque de energia por meio do acúmulo de gordura. O tecido adiposo marrom, por sua vez, tem como principal função a dissipação de energia em calor. O tecido adiposo bege desempenha função intermediária, sendo capaz de se transformar em tecido branco e acumular energia, ou se transformar em tecido marrom e dissipar energia sob a forma de calor. Além de funções fisiológicas distintas, estes tipos de tecido adiposo distribuem-se de maneira desigual, do ponto de vista anatômico, existindo predomínio do acúmulo de tecido adiposo branco na região visceral. Esta caracterização é importante, pois, apenas a gordura visceral está implicada nas alterações metabólicas prejudiciais da obesidade (ZHU; SCHERER, 2018).

As diversas funções do tecido adiposo são exercidas através de mediadores que atuam localmente (ação parácrina) e à distância (ação endócrina), denominados adipocinas. Atualmente já estão descritas mais de 600 proteínas secretadas pelo tecido adiposo. Em conjunto, estas substâncias atuam contribuindo para a regulação do apetite e da saciedade, distribuição de gordura corporal, secreção e sensibilidade à insulina, gasto energético, função endotelial, inflamação, PA e homeostase. Quando produzidas em excesso ou de maneira errática, tais substâncias geram alterações metabólicas e inflamatórias que têm papel fundamental na fisiopatologia da obesidade (ZHU; SCHERER, 2018). Em concordância, estudo observacional finlandês que comparou gêmeos univitelinos com diferença de IMC, mostrou que os obesos apresentavam elevação de TNF-alfa, CD38, leptina, e redução de adiponectina, quando

comparados a seus pares não obesos (PIETILÄINEN et al., 2006). Outros estudos demonstraram que a obesidade está associada à elevação de interleucina 6 e 1-alfa, resistina e fator inibidor da migração de macrófagos, todos associados a ações inflamatórias, pró-trombóticas e promotoras de resistência à insulina (TRAYHURN, 2001; FAIN, 2006). Recentemente, estudo transversal brasileiro demonstrou que adolescentes com excesso de peso apresentam níveis elevados de Syndecan-1, associado com disfunção renal e endotelial, o que, no futuro, pode constituir um marcador precoce de evolução para DRC em indivíduos obesos (SABOIA et al., 2018).

Dentre as alterações metabólicas da obesidade, merece destaque a presença de resistência à insulina, evidenciada pela redução da utilização da glicose pelas células, o que provoca hiperinsulinemia compensatória. Este mecanismo é decorrente do bloqueio das vias intracelulares que levam à exteriorização dos receptores GLUT-4 que captam a glicose em tecidos periféricos sensíveis a ação da insulina (WHALEY-CONNELL; SOWERS, 2017). Em alguns destes tecidos, como rins e vasos sanguíneos, estas mesmas vias intracelulares estão implicadas na ativação da oxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), que promove a produção de óxido nítrico (NO), responsável pela vasodilatação. Em casos de resistência à insulina, a eNOS é menos ativada, o que provoca menor disponibilidade de NO, gerando vasoconstrição. Nos rins esse efeito vasoconstritor predomina na arteríola eferente, o que contribui para a hiperfiltração glomerular (JUNCOS; ITO, 1985; MUNIYAPPA; SOWERS, 2012).

A insulina promove também expansão mesangial e fibrose renal. Esse processo é decorrente da ativação de duas vias distintas: a primeira, por meio do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e a segunda, por meio do fator de crescimento tumoral $\beta 1$ (TGF $\beta 1$). Enquanto o IGF-1 reduz a atividade da enzima metaloproteinase-2, responsável pela degradação da matriz extracelular, o TGF $\beta 1$ aumenta a expressão do gene do colágeno tipo IV nas células do epitélio tubular. O resultado final é a hipertrofia e a fibrose renal (SARAFIDIS; RUILOPES, 2006; ABRASS; SPICER; RAUGI, 1994; GULER et al., 1989; BAUMANN; EISENHAEUER; HARTMANN, 1992). Por fim, a insulina está envolvida na ampliação do efeito vasoconstritor da angiotensina II sobre as arteríolas renais e no aumento da produção de endotelina-1 (REYNOLDS et al., 2016). Como resultado, ocorre proliferação da matriz mesangial, retenção de sódio e vasoconstrição das arteríolas renais (ZICHA et al., 2018).

Outra via que se expressa de maneira patológica no obeso é a da leptina. Secretada predominantemente pelos adipócitos, essa molécula, conhecida como hormônio da saciedade, exerce ações em órgãos periféricos como rins e sistema imune, agindo também

no sistema nervoso central, em nível do hipotálamo, promovendo a saciedade e reduzindo a ingestão alimentar. Este hormônio também é responsável por aumento do gasto energético através do estímulo do sistema nervoso simpático, ocasionando aumento da termogênese. Além disso, a interação da leptina com os peroxisome proliferators activador receptors (PPARs), especialmente o PPAR- γ , contribui para a redistribuição de gordura para o tecido adiposo subcutâneo e reduz o acúmulo da mesma na região central do abdome e em órgãos não adiposos como fígado e rins (UNGER 2002). Contudo, em estudos experimentais com modelos animais, Mark et. al. evidenciaram que animais obesos apresentam dissociação dos efeitos simpaticotônicos e anoréticos da leptina, de tal modo que eles seriam sensíveis à estimulação do SNS, tornando-se hipertensos; mas seriam resistentes aos efeitos anoréticos com diminuição da saciedade o que contribuiria para a deposição central de gordura (MARK et al., 2002).

O acúmulo central de gordura se associa ao fenômeno da lipotoxicidade, que corresponde ao acúmulo anormal de gordura em tecidos não adiposos, principalmente sob a forma de ácidos graxos livres poli-insaturados e seus metabólitos (diacilglicerol e ceramidas). Nos rins, principais órgãos responsáveis pela depuração da leptina, este acúmulo causa estresse oxidativo e resistência à insulina, alterando as vias de sinalização intracelular, e promovendo inflamação, hipertrofia celular, expansão da matriz mesangial, apoptose, fibrose renal e disfunção endotelial (BRIFFA, et al., 2013; IZQUIERDO-LAHUERTA; MARTÍNEZ-GARCIA; MEDINA-GÓMEZ, 2016; UNGER, 2002; VIRTUE, VIDAL-PUIG, 2010). Desta forma, a hiperleptinemia leva à piora da função renal, que, por sua vez, se relaciona à redução de sua depuração e piora da hiperleptinemia (SHANKAR et al., 2012). Em decorrência destes efeitos, recentemente a leptina tem sido reconhecida como uma importante toxina urêmica (ZHU; SCHERER, 2018).

Em contraposição aos efeitos prejudiciais da insulina e da leptina, o tecido adiposo produz outra substância com efeitos anti-inflamatório e anti-obesidade que aumenta a sensibilidade à insulina: a adiponectina. Esta proteína, presente em três isoformas: de baixo, médio e alto peso molecular, é secretada predominantemente pelo tecido adiposo. Estudos experimentais demonstram que, em células mesangiais cultivadas com adiponectina, ocorre atenuação dos efeitos pro-fibróticos da angiotensina II (GUO et al., 2014). Estes mesmos estudos demonstram que a administração de adiponectina recombinante reduz proteinúria, fibrose renal e marcadores inflamatórios em modelos animais. Outros estudos sugerem ainda que, em modelos animais transgênicos com nefropatia diabética, a super-expressão de adiponectina conduz a aumento dos níveis de nefrina, redução de proteinúria

e redução da disfunção endotelial (NAKAMAKI et al., 2011). A adiponectina também pode desempenhar efeito nefroprotetor através da redução dos níveis de ceramidas. Tais moléculas são esfingolípides gerados através de ácidos graxos livres e que estão intimamente relacionadas com a lipotoxicidade, por agir na regulação de processos inflamatórios e apoptóticos (MITSNEFES et al., 2014; SAS et al., 2015).

Embora os níveis de adiponectina se encontrem reduzidos na maioria das doenças metabólicas, em condições que cursam com proteinúria e/ou redução da TFG, observa-se aumento dos mesmos, proporcional ao grau de resistência à sua ação (ZHU; SCHERER, 2018). A adiponectina de alto peso molecular é a isoforma que possuiu maior atividade biológica e é predominantemente metabolizada pelo fígado (HALBERG et al., 2009). A ausência de depuração renal levanta a hipótese de que o aumento dos níveis plasmáticos de adiponectina na DRC seja consequência do aumento compensatório da produção, ao invés da redução de sua eliminação. Contudo, adiponectina de baixo peso molecular pode ser encontrada na urina e tem sido implicada na progressão de DRC, em pacientes com nefropatia diabética e também como possível biomarcador de flare renal do lupus eritematoso sistêmico (ROVIN et al., 2005; VON EYNATTEN et al., 2009; PANDURU et al., 2015).

Conclui-se, portanto, que as alterações da hemodinâmica glomerular provocam modificações funcionais nos glomérulos, caracterizadas por vasodilatação pré-glomerular, HAS, hiperfiltração glomerular, aumento da reabsorção de sódio e maior secreção de renina. Estas modificações funcionais são intensificadas pelo grau e tempo de instalação da obesidade e pelo ambiente pró-inflamatório e pró-fibrótico típico da obesidade. O resultado final são alterações morfo-estruturais glomerulares, principalmente GESF, que podem se manifestar sob a forma de glomerulopatia associada à obesidade (GAO) (KAMBHAM et al., 2001) bem como pelo agravamento de outras glomerulopatias pré-existentes.

Consequências renais da obesidade

Os mecanismos supracitados abordam a relação causal entre obesidade e lesão renal, ou seja, obesidade como causa de DRC de novo, também conhecida como GAO, além da piora de possível DRC de base. Esta íntima relação entre obesidade e piora da DRC tem sido demonstrada em estudos com análise multivariada comparando indivíduos obesos e magros acompanhados de maneira prospectiva (FOX et al., 2004; TOZAWA et al., 2002); por estudos que comparam obesos e magros submetidos à nefrectomia para doação de rim (PRAGA et al., 2000) e pela análise da taxa de declínio da função renal residual de pacientes submetidos à diálise

peritoneal (HTAY et al., 2016).

Atualmente, a GAO é considerada processo patológico bem reconhecido, caracterizado como uma forma de podocitopatia, em que existe certo grau de hipertrofia glomerular, ou glomerulomegalia, com ou sem GESF e apagamento parcial dos processos podocitários. A GESF, por sua vez, é definida como consolidação segmentar do tufo glomerular, por matriz extracelular e/ou hialina, causando colapso e obliteração glomerular (D'AGATI et al., 2016). Na GAO, a GESF ocorre nos glomérulos hipertróficos, concentrando-se próximo ao polo vascular, sendo esta preferência possivelmente relacionada ao feito da hiperfiltração glomerular (D'AGATI et al., 2004). À medida que o glomérulo torna-se hipertrofiado, a densidade do podócito diminui, podendo neste contexto, antecipar o aparecimento da GESF. Em estudo de Fukuda et. al. demonstrou-se que o volume glomerular aumenta de forma exponencial ao ganho de peso corporal. De maneira análoga, existe uma tendência ao aumento do volume celular do podócito, embora este incremento não se equipare ao aumento do volume glomerular. O resultado final é o desnudamento da membrana basal glomerular em certos pontos, com adesão à cápsula de Bowman e favorecimento ao desenvolvimento de esclerose segmentar (FUKUDA et al., 2012). Estes resultados são parcialmente causados e potencializados pela hiperfiltração glomerular. Desde sua descrição inicial em 1974, a prevalência da GAO aumentou mais de 10 vezes, elevando de 0,2%, no início da década de 1990 para 2,7%, em 2015 (D'AGATI et al., 2016).

Na maioria dos casos de GAO e DRC relacionada à obesidade, há proteinúria subnefrótica. A porcentagem de pacientes com proteinúria nefrótica varia de 10% a 48%, mas a síndrome nefrótica franca, com hipoalbuminemia, dislipidemia e edema está presente em menos de 10% dos pacientes, mesmo naqueles com proteinúria massiva (D'AGATI et al., 2016). Esta característica é compartilhada com outros tipos secundários de GESF (PRAGA et al., 1991), o que pode dificultar ou retardar o diagnóstico e o tratamento. Acredita-se que a ausência de síndrome nefrótica franca, mesmo nos casos em que há proteinúria massiva, se deva à instalação lenta e gradual da perda de proteína, o que permite ao fígado criar mecanismos compensatórios, aumentando a produção de albumina e outras proteínas. Outros autores postulam que os mecanismos da proteinúria causada por hiperfiltração glomerular diferem daqueles causados por glomerulopatias primárias (PRAGA; MORALES, 2016).

A compreensão destas particularidades clínicas é importante, pois, pacientes obesos que apresentam proteinúria acompanhada de síndrome nefrótica franca são mais propensos a apresentarem como diagnóstico principal glomerulopatias primárias, tais quais: lesão mínima, GESF primária, glomerulonefrite

membranosa etc. (PRAGA; MORALES, 2016). Cada uma destas entidades clínicas possui tratamento específico que foge ao objetivo desta breve revisão. Porém, vale ressaltar que a obesidade piora a proteinúria e possivelmente o desfecho das principais glomerulopatias primárias, conforme demonstrado no estudo de Yonekura et. al. Neste estudo, foi revisado e comparado o grau de proteinúria com o peso e a superfície corpórea de mais de 4.000 pacientes do Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR), portadores das principais glomerulopatias primárias. Os resultados mostraram que pacientes com lesão mínima, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite membranoproliferativa e glomerulopatia por IgA associada à obesidade apresentaram maior proteinúria. O mesmo não foi identificado nos pacientes com GESF e glomerulopatia proliferativa mesangial não-IgA, acreditando-se que estas tenham mecanismos de proteinúria diferentes da hiperfiltração glomerular do obeso (YONEKURA et al., 2014). No mesmo sentido, Bonnet et. al, demonstraram que pacientes com nefropatia por IgA e com IMC acima de 25kg/m² desenvolvem lesões histológicas mais complexas e pior desfecho renal quando comparados a indivíduos magros (BONNET et al., 2001).

Em contraposição a estes achados, fato ainda não totalmente elucidado e que carece de mais estudos, é a chamada epidemiologia reversa da obesidade, também denominada paradoxo da obesidade. Vários estudos observacionais têm demonstrado que indivíduos obesos com DRC terminal, inscritos em programa de terapia renal substitutiva, têm menor mortalidade quando comparados a indivíduos não obesos, principalmente na população de pacientes submetidos à hemodiálise (PARK et al., 2014). Estes resultados também são observados em outras doenças crônicas como doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e malignidades (RHEE; AHMADI; KALANTAR-ZADEH, 2016).

Várias hipóteses tentam justificar estes achados. Alguns autores postulam que, em parte, o paradoxo da obesidade pode ser explicado pelo fato de que a maioria dos estudos utilizam como medida da obesidade unicamente o IMC, índice que não permite a distinção entre massa magra e gordura, desconsiderando as medidas mais fidedignas ao acúmulo prejudicial de gordura como circunferência abdominal e razão cintura-quadril. Dessa forma, o suposto efeito protetor poderia ser decorrente da maior massa muscular e não do maior acúmulo de gordura. Outros postulam que indivíduos obesos possuem melhor aporte nutricional, resistindo à caquexia causada por condições inflamatórias crônicas, como a DRC. Além disto, dada à elevada mortalidade da doença, os riscos cardiovasculares clássicos relacionados à obesidade e que são responsáveis por maior parte da morbimortalidade do excesso de peso, não tenham tempo de se desenvolver e impactar na mortalidade final do paciente (KALANTAR-ZADEH et al., 2017).

Conclui-se, portanto, que a obesidade seja causa de DRC e fator de pior evolução de DRC previamente estabelecida. Por outro lado, pacientes com DRC em fases avançadas, quando analisados apenas pelo IMC, têm curva de mortalidade em joga, sendo prejudiciais os extremos de IMC. Dessa forma, fato que precisa ser mais bem esclarecido em estudos futuros estudos é se a obesidade, per se, constitui fator protetor na DRC e quais seriam os mecanismos envolvidos neste paradoxo (NADERI et al., 2018).

Tratamento da DRC relacionada à obesidade

Diante do exposto, conclui-se que o excesso de peso é um importante fator de risco para o desenvolvimento e agravamento da DRC, independente de sua associação com HAS e com DM2. Assim, a prevenção e o tratamento da obesidade representam a principal forma para a prevenção primária e secundária da DRC. Mudança de estilo de vida como a prática regular de exercícios físicos e a reeducação alimentar são medidas eficazes para a redução do risco de desenvolvimento e progressão da DRC, em pacientes obesos e com sobrepeso (WING, et al., 2013). Paralelamente, a perda de peso promove redução da PA, atenua a hiperfiltração glomerular e reduz a proteinúria (BOLIGNANO; ZOCCALI, 2013), ações reconhecidamente nefroprotetoras.

De maneira similar à perda de peso, os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) ou os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) induzem redução substancial da proteinúria (D'AGATI et al., 2016). Além disso, estudos experimentais com BRA mostram que existe atenuação da fibrose tubulointersticial e da progressão de DRC através da redução da expressão de TGF- β 1 e do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) que promovem expansão da matriz mesangial no rim (REDDY, et al., 2014; PANDEY, et al., 2016). Do mesmo modo, o bloqueio dos receptores mineralocorticóides reduz a hiperfiltração e a proteinúria, podendo contribuir para o retardo da progressão da DRC. Contudo, mais estudos são necessários para confirmar a efetividade dessa estratégia na nefroproteção, em indivíduos com excesso de peso (SCHWENK; HIRSCH; BOMBACK, 2015).

CONCLUSÃO

A obesidade é uma doença de proporções epidêmicas, de mecanismos fisiopatológicos complexos e que cursa com envolvimento multissistêmico (Figura 1). Sua correlação com condições crônicas de saúde, com destaque para a DRC, promove aumento de risco cardiovascular, sendo causa de elevada morbidade e mortalidade. O entendimento destes mecanismos pode permitir a identificação precoce de pacientes de risco, a instituição de medidas preventivas e a abordagem de possíveis danos a órgãos alvo desta população.

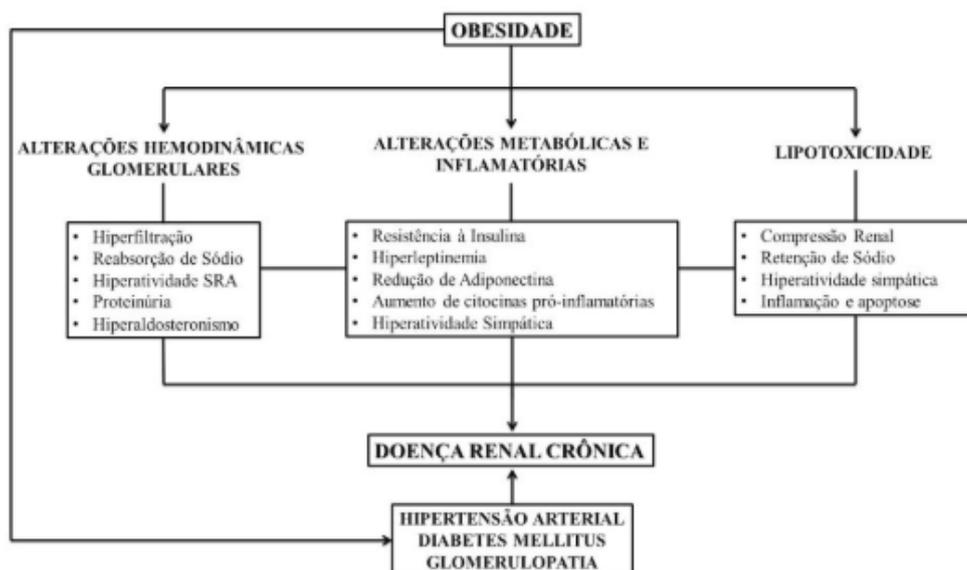


Figura 1: Obesidade como causa de doença renal crônica - Mecanismos: alterações hemodinâmicas, metabólicas e lipotoxicidade, frequentemente associadas à hipertensão arterial, diabetes mellitus e glomerulopatia podem determinar DRC. SRA, sistema renina angiotenisa; DRC, doença renal crônica.

REFERÊNCIAS

- ABRASS, C. K.; SPICER, D.; RAUGI, G. J. Insulin induces a change in extracellular matrix glycoproteins synthesized by rat mesangial cells in culture. **Kidney International**, v. 46, p. 613-620, sep. 1994.
- BAUMANN, U.; EISENHAEUER, T.; HARTMANN, H. Increase of glomerular filtration rate and renal plasma flow by insulin-like growth factor-1 during euglycaemic clamping in anaesthetized rats. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 22, n.3, p. 204-209, mar. 1992.
- BOLIGNANO, D.; ZOCCALI, C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.28, s. 4, p. 82-98, nov. 2013.
- BONNET, F. et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 37, n. 4, p. 720-727, apr. 2001.
- BRENNER, B. M.; LAWLER, E. V.; MACKENZIE, H. S. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. **Kidney International**. v. 49, n. 6, p. 1774-1777, jun. 1996.
- BRIFFA, J. F. et al. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 305, n. 12, p. 1629-1636, dec. 2013.
- CHAGNAC, A. et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 278, n. 5, p. 817-822, may. 2000.
- COLE, B. K. et al. Valsartan protects pancreatic islets and adipose tissue from the inflammatory and metabolic consequences of a high-fat diet in mice. **Hypertension**, v. 55, n. 3, p. 715-721, mar. 2010.
- D'AGATI, V. D. et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 43, n. 2, p. 368-382, feb. 2004.
- D'AGATI, V. D.; et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. **Nature Reviews Nephrology**, v. 12, n. 8, p. 453-471, aug. 2016.
- DE PAULA, R. B.; SILVA, A. A.; HALL, J. E. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. **Hypertension**, v. 43, n. 1, p. 41-47, jan. 2004.
- FAIN, J. N. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. **Vitamins & Hormones**, v. 74, p. 443-477, 2006.
- FOX, C. S. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. **Journal of American Medical Association**. v. 291, n. 7, p. 844, feb. 2004.
- FRIGOLET, M. E.; TORRES, N.; TOVAR, A. R. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24 n. 12, p. 2003-2015, dec. 2013.
- FUKUDA, A.; et al. Growth-dependent podocyte failure causes glomerulosclerosis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, n. 8, p. 1351-1363, aug. 2012.
- GULER, H. P.; et al. Insulin-like growth factor-1 increases glomerular filtration rate and renal plasma flow in man. **Acta Endocrinology**. v. 121, n. 1, p 101-106, jul. 1989.

- GUO, H.; et al. Protective effects of glucagon-like peptide-1 analog on renal tubular injury in mice on high-fat diet. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 41, n. 3, p.1113–1124, feb. 2017.
- GUO, C.; et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. **Circulation**. V. 117, n. 17, p. 2253-2261, apr. 2008.
- GUO, X.; et al. Adiponectin retards the progression of diabetic nephropathy in db/db mice by counteracting angiotensin II. **Physiological Reports**, v. 2, n. 2, e. 00230, feb. 2014.
- HALBERG, N.; et al. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin. **Diabetes**, v. 58, n. 9, p. 1961–1970, set. 2009.
- HALL, J. E. The kidney, hypertension and obesity. **Hypertension**. v. 41, n. 3, p. 625-633, jan. 2003.
- HALL, J. E.; et al. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. **Hypertension**, v. 22, n. 3, p. 292-299, sep. 1993.
- HENEGAR, J. R.; et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. **Journal of American Society of Nephrology**. v.12, n. 6, p. 1211-1217, jun. 2001.
- HIRATA, A.; et al. Contribution of glucocorticoid-mineralocorticoid receptor pathway on the obesity-related adipocyte dysfunction. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 419, n. 12, p. 182-187, mar. 2012.
- HTAY, H.; et al. Predictors of residual renal function decline in peritoneal dialysis patients: the bal ANZ trial. **Peritoneal Dialysis International**, v. 37 n. 3, p. 283–289, may./jun. 2016.
- IZQUIERDO-LAHUERTA, A.; MARTÍNEZ-GARCÍA, C.; MEDINA-GÓMEZ, G. Lipotoxicity as a trigger factor of renal disease. **Journal of Nephrology**, v. 29, n. 5, p. 603–610, oct. 2016.
- KALANTAR-ZADEH, K.; et. al. The obesity paradox in kidney disease: how to reconcile it with obesity management. **Kidney International Reports**, v. 2, n. 2, p. 271–281, mar. 2017.
- KAMBHAM, N.; et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. **Kidney International**, v. 59, n. 4, p. 1498–1509, abr. 2001.
- LEMARIÉ, C.A.; SCHIFFRIN, E. L. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease. **Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System**, v. 11, n. 1, p. 19–31, mar. 2010.
- MA, L.; et al. Angiotensin type 1 receptor modulates macrophage polarization and renal injury in obesity. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 300, n. 5, p. 1203–1213, may. 2011.
- MARK, A. L.; et al. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. **Journal of Hypertension**, v. 20, n. 7, p. 1245–1250, jun. 2002.
- MASSIERA, F. et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. **The FASEB Journal**, v. 15, n. 14, p. 2727–2729, dec. 2001.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Vigitel Brasil 2016: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Brasília, 2016. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/02/vigitel-brasil-2016.pdf>. E <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel.pdf>. Acesso em 28/09/2018, 17:43.
- MIRANDA, L. S. P.; DE PAULA, R.B.; COSTA, M. B. Fatores dietéticos de risco e de proteção para condições crônicas de saúde em município da zona da mata de Minas Gerais. 113f. Dissertação (Mestrado em Saúde Brasileira). Programa de pós-graduação da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.
- MITSNEFES, M. et al. Ceramides and cardiac function in children with chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology**, v. 29, n. 3, p. 415–422, mar. 2014.
- MUNIYAPPA, R.; SOWERS, J. R. Endothelial insulin and IGF-1 receptors: when yes means no. **Diabetes**, v. 61, n. 9, p. 2225–2227, sep. 2012.
- NADERI, N. et al. Obesity paradox in advanced kidney disease: from bedside to the bench. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 61, n. 2, p. 168-181, jul./ago. 2018.
- NAKAMAKI, S. et al. Adiponectin reduces proteinuria in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. **Experimental Biology and Medicine**, v. 236, n. 5, p. 614–620, may. 2011.
- NAUMNIK, B.; MYSLIWIEC, M. Renal consequences of obesity. **Medical Science Monitor**. V. 16, n.8, p. 163-170, aug. 2010.
- NGUYEN, A.; CAT, D.; TOUYZ, R.M. A new look at the renin-angiotensin system — focusing on the vascular system. **Peptides**, v. 32, n. 10, p. 2141–2150, oct. 2011.
- PANDEY, A. et al. H2AK119 monoubiquitination regulates angiotensin II receptor mediated macrophage infiltration and renal fibrosis in type 2 diabetic rats. **Biochimie**, v. 131, p. 68–76, dec. 2016.
- PANDURU, N. M. et al. Urinary adiponectin is an independent predictor of progression to end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. **Diabetes Care**, v. 38, n. 5, p. 883–890, may. 2015.
- PARK, J. et al. Obesity Paradox in End-Stage Kidney Disease Patients. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 56, n. 4, p. 415–425, jan./fev. 2014.
- PIETILÄINEN, K. H. et al. Acquired obesity increases CD68 and tumor necrosis factor- α and decreases adiponectin gene expression in adipose tissue: A study in monozygotic twins. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 7, p. 2776–2781, jul. 2006.

- PRAGA, M. et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 17, n. 3, p. 330–338, mar. 1991.
- PRAGA, M. et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. **Kidney International**, v. 58, n. 5, p. 2111–2118, nov. 2000.
- PRAGA, M.; MORALES, E. The fatty kidney: obesity and renal disease. **Nephron**, v. 136, n. 4, p. 273–276, jul. 2016.
- REDDY, M. A. et al. Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice. **Kidney International**, v. 85, n. 2, p. 362–373, fev. 2014.
- REMUZZI, G.; CATTANEO, D.; PERICO, N. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. **Journal of the American Society of Nephrology**, n. 19, v. 8, p. 1459–1462, aug. 2008.
- REYNOLDS, L. J., et al. Obesity, type 2 diabetes, and impaired insulin-stimulated blood flow: role of skeletal muscle NO synthase and endothelin-1. **Journal of Applied Physiology**, v. 122, n. 1, p. 38–47, jan. 2017.
- RHEE, C. M.; AHMADI, S. F.; KALANTAR-ZADEH, K. The dual roles of obesity in chronic kidney disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 25, n. 3, p. 208–216, may. 2016.
- ROVIN, B. H.; et al. Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus. **Kidney International**, v. 68, n. 4, p. 1825–1833, oct. 2005.
- SABOIA, Z. M. R. M. et al. Association between syndecan-1 and renal function in adolescents with excess weight: evidence of subclinical kidney disease and endothelial dysfunction. **Brazilian Journal of Medical Biology and Research**, v. 51, n. 3, p. 71–71, jan. 2018.
- SARAFIDIS, P. A.; RUILOPE, L. M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. **American Journal of Nephrology**, v. 26, n. ?, p. 232–244, may. 2006.
- SAS, K. M. et al. Targeted lipidomic and transcriptomic analysis identifies dysregulated renal ceramide metabolism in a mouse model of diabetic kidney disease. **Journal of Proteomics & Bioinformatics**, s. 14:002, may. 2015.
- SCHIMIDT, M. I.; et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 68–75, feb. 2015.
- SCHWENK, M. H.; HIRSCH, J. S.; BOMBACK, A. S. Aldosterone blockade in CKD: emphasis on pharmacology. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 22, n. 2, p. 123–132, mar. 2005.
- SHANKAR, A.; et al. Relationship between plasma leptin level and chronic kidney disease. **International Journal of Nephrology**, v. 2012, p. 1–6, may. 2012.
- SILVA JUNIOR, et al. Obesity and kidney disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 1, p. 65–69, mar. 2017.
- TIROSH, A.; GARG, R.; ADLER, G. K. Mineralocorticoid receptor antagonists and the metabolic syndrome. **Current Hypertension Reports**, v. 12, n. 4, p. 252–257, aug. 2010.
- TOZAWA, M. et al. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. **Kidney International**, v. 62, n. 3, p. 956–962, sep. 2002.
- TRAYHURN, P.; BEATTIE, J. H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 60, n. 03, p. 329–339, aug. 2001.
- UNGER, R. H. Lipotoxic diseases. **Annual Review of Medicine**, v. 53, n. 1, p. 319–336, feb. 2002.
- VIRTUE, S.; VIDAL-PUIG, A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome — an allostatic perspective. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1801, n. 3, p. 338–349, mar. 2010.
- VON EYNATTEN, M. et al. (2009). Urinary adiponectin excretion: a novel marker for vascular damage in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 58, n. 9, p. 2093–2099, sep. 2009.
- WHALEY-CONNELL, A.; SOWERS, J. R. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets. **Kidney International**, v. 92, n. 2, p. 313–323, aug. 2017.
- WING, R. et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 2, p. 145–154, jul. 2013.
- YIANNIKOURIS, F. et al. Adipocyte-specific deficiency of angiotensinogen decreases plasma angiotensinogen concentration and systolic blood pressure in mice. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 302, n. 2, p. 244–251, jan. 2012.
- YONEKURA, Y. et al. The influences of larger physical constitutions including obesity on the amount of urine protein excretion in primary glomerulonephritis: research of the Japan Renal Biopsy Registry. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 19, n. 3, p. 359–370, jun. 2014.
- ZHU, Q.; SCHERER, P. E. Immunologic and endocrine functions of adipose tissue: implications for kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 14, n. 2, p. 105–120, feb. 2018.
- ZICHA, J. et al. Renoprotective effects of ETA receptor antagonists therapy in experimental non-diabetic chronic kidney disease: is there still hope for the future?. **Physiological Research**, v. 67, s. 1, p. 55–67, jun. 2018.

Odontologia



A Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora vem formando profissionais na área de saúde bucal. Conceito máximo no ENADE, contamos com um corpo docente amplamente qualificado e de destaque nacional. A instituição dispõe ainda de infra-estrutura independente e exclusiva para nossos cursos, projetada de acordo com rígidas normas de arquitetura e biossegurança.

São mais de 14 anos de experiência em Pós-Graduação, com cursos em todas as áreas da Odontologia. O primeiro Curso de Especialização lançado foi o de Endodontia, em 1996, a partir de então, foram abertos mais 13 Cursos: Ortodontia, Radiologia e Imaginologia Odontológica, Odontogeriatrics, Implantodontia, Odontologia Legal, Odontopediatria, Periodontia, Prótese Dentária, Saúde Coletiva, Dentística e Pacientes com Necessidades Especiais. Possuímos também uma Residência Odontológica em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial e um Programa de Mestrado.

O Mestrado em Clínica Odontológica, aprovado pela CAPES em 2006, realiza desde 2007 processo seletivo anual. Sua estrutura organizacional oferece condições para o desenvolvimento de trabalhos científicos de qualidade. Doze laboratórios de ensino e de pesquisa, com equipamentos e materiais de excelência dão suporte ao Programa. Atualmente 18 professores, compõem o corpo docente, tendo como linhas de pesquisa:

- 1) Avaliação clínica e laboratorial dos materiais, instrumentos e técnicas odontológicas;
- 2) Diagnóstico e terapêutica das condições sócio-biológicas e das doenças em Odontologia.

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Campus Universitário – Faculdade de Odontologia
Bairro Martelos – Juiz de Fora – MG CEP: 36036-300

E-mail: mestrado.clinicaodonto@ufff.edu.br

site: www.ufff.br/odontologia

Telefone: (32) 2102-3851

RESUMO

Durante anos a obesidade foi vista como um fator protetor para fraturas e osteoporose. Diversos estudos, no entanto, contestam esta tese, descrevendo que a obesidade na verdade afeta negativamente o sistema esquelético, em especial a homeostase óssea, diminuindo a rigidez do tecido ósseo e aumentando o risco de fraturas. A obesidade e o diabetes estão frequentemente associados no mesmo paciente, e a compreensão da alteração do tecido ósseo nestas duas condições clínicas é fundamental para o melhor cuidado destes pacientes, principalmente devido ao risco aumentado de fraturas, que estão associadas a maior número de complicações no seu tratamento. O presente estudo, em revisão narrativa, descreve a relação entre obesidade e homeostase óssea, a fragilidade óssea nos pacientes obesos, diabéticos ou não, e a relação entre obesidade e fraturas.

Palavras-chave: obesidade, osteoporose, fraturas ósseas, diabetes mellitus

ABSTRACT

Obesity has been seen as a protective factor for fractures and osteoporosis for ages. However, several studies challenged this thesis and reported obesity really affects skeletal system negatively, especially bone homeostasis, decreasing bone tissue stiffness and rising the risk of fractures. Data demonstrate that obesity and diabetes are frequently associated in the same patient, and that understanding the alteration of bone tissue in these two clinical conditions is fundamental for the better care of these patients, mainly due to the increased risk of fractures, which are associated with greater number of complications in their treatment. This narrative review aims to describe the relationship between obesity and bone homeostasis, bone fragility in obese patients with or without diabetes, and the relationship between obesity and fractures.

Keywords: obesity, osteoporosis, fractures, bones, diabetes mellitus

 Tais Peron Souza Gomes¹,
Flavia Lopes de Macedo Veloso^{2,4},
Jurandir Antunes Filho³,
Fabio Cruz Mourão⁴,
Nascif Habib Tanus Nascif⁵,
Elmano De Araújo Loures⁴,
Pedro José Labronici⁵,
Adriano Fernando Mendes
Júnior^{4,6}

¹Hospital de Ensino Alcides
Carneiro - Petrópolis / RJ

²Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Juiz de
Fora (UFJF) - Juiz de Fora / MG

³Hospital Monte Sinai - Juiz de
Fora / MG

⁴Hospital Universitário da
Universidade Federal de Juiz de
Fora (HU-UFJF) - Juiz de Fora / MG

⁵Faculdade de Medicina da
Universidade Federal Fluminense
(UFF) - Niterói / RJ

⁶Bolsista Coordenação de
Aperfeiçoamento de Pessoal de
Nível Superior - Brasil (CAPES)
(Nível Mestrado)

✉ **Tais Gomes**
Rua Sampaio, 468
Granbery
CEP: 36010-360
Juiz de Fora - MG
✉ taispsg@hotmail.com

Submetido: 09/01/2019
Aceito: 19/03/2019

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição clínica definida como um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², sendo um acúmulo excessivo de gordura corporal em um grau que potencialmente afeta adversamente a saúde (WHO, 2000). A mesma está positivamente associada a distúrbios crônicos, como hipertensão arterial, dislipidemia, doença coronariana e certos tipos de câncer, além de inflamação crônica de baixo grau, a qual possui diversas repercussões ao organismo (CAO, 2011). A obesidade é também fator de risco para diabetes tipo 2 (DM2), sendo um importante e crescente problema de saúde pública (ZIMMET et al., 2016).

Em 1991, a osteoporose foi definida como uma doença caracterizada por baixa massa óssea, deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, levando a uma maior fragilidade óssea e conseqüente aumento do risco de fratura (ANONYMOUS, 1991). O envelhecimento da população está associado à maior prevalência de osteoporose e fraturas por fragilidade, colocando em risco esta parcela da população (WALSH et al., 2017). Acreditava-se que as fraturas por fragilidade óssea estavam associadas aos pacientes idosos ou aos pacientes portadores de distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, como nefropatias (MCNERNY et al., 2017) ou osteogênese imperfeita (FORLINO et al., 2016).

Durante anos a obesidade foi vista como um fator protetor para fraturas e osteoporose (CAO, 2011; MIRZABABAEI et al., 2017; WALSH et al., 2017). Este dado foi concebido a partir da correlação positiva entre a densidade mineral óssea (DMO) e o IMC, com a menor incidência de fraturas de quadril em indivíduos obesos (MIRZABABAEI et al., 2017; PREMAOR et al., 2014; WALSH et al., 2017). Estudos contestam a relação protetora da obesidade sobre o metabolismo ósseo: Sukumar (2011) descreve que a obesidade afeta negativamente a qualidade óssea, o que poderia explicar um maior risco de fratura na população obesa (SUKUMAR et al., 2011). Walsh (2017) afirmou, em avaliação de pacientes obesos com avaliação por imagem de DMO aumentada em todas as regiões, que a resistência óssea não está suficientemente elevada para todos locais (WALSH et al., 2017). Sobre o risco de fraturas, Compston (2011) descreveu que a obesidade não seria um fator de proteção contra fraturas de baixa energia (COMPSTON et al., 2011). Estudos afirmam que o elevado percentual de gordura corporal foi apontado como um fator de risco para fraturas vertebrais e baixa DMO (CHEN et al., 2018; CHUNG et al., 2016; MARTY et al., 2017). Algumas fraturas, como tornozelo e úmero, são mais comuns em pessoas com sobrepeso, e a prevalência de diversas fraturas de baixa energia é semelhante em mulheres obesas e não-obesas (MIRZABABAEI et al., 2017; WALSH et al., 2017).

Outro fator a ser considerado é a obesidade sarcopênica, uma condição na qual coexistem a sarcopenia e o aumento da gordura corporal (CUMMINGS et al., 1994). A sarcopenia é definida como uma diminuição do volume do músculo esquelético e da força muscular, causada

pela diminuição da síntese ou aumento da degradação da proteína muscular (CHUNG et al., 2016). Outras causas da doença seriam nutrição inadequada, período reduzido de sono e atividade física reduzida, sendo que a sarcopenia está associada ao envelhecimento, doenças crônicas, menor DMO e aumento da ocorrência de fraturas (MARTY et al., 2017). Alguns autores afirmam que pacientes com obesidade sarcopênica estão mais propensos a maior risco de quedas e fraturas (HIMES et al., 2012; URANO et al., 2015). Pacientes com 80 anos ou mais, com diagnóstico de sarcopenia, possuem risco três vezes maior de queda em 2 anos quando comparados a pacientes não sarcopênicos, enquanto que em mulheres com osteoporose, a sarcopenia foi um preditor independente de uma fratura vertebral osteoporótica (MARTY et al., 2017). Sjöblom (2013) observou que, em mulheres pós-menopausa, a sarcopenia foi significativamente associada à osteoporose, fraturas e quedas, e seu impacto não é apenas na perda de massa muscular, mas também perda de força e desempenho muscular (SJÖBLOM et al., 2013).

Evidências indicam que a osteoporose associa-se não só à obesidade, como também à hiperglicemia e à dislipidemia (MUKA et al., 2015) e apontam para uma relação complexa entre adiposidade e osteoporose que vai além da relação unidirecional entre o peso corporal e a massa óssea (HSU et al., 2006). A obesidade afetaria adversamente a homeostase óssea por meio de uma série de mecanismos, como a alteração dos hormônios reguladores do metabolismo ósseo, o aumento do estresse oxidativo e inflamação (SHAPSES et al., 2017). Sabemos ainda que obesidade e o DM2 estão frequentemente associados no mesmo paciente, e que as fraturas nos pacientes com DM2 estão associadas a maior morbidade (WALSH et al., 2017).

A compreensão sobre o risco de fratura nos pacientes obesos é importante para o planejamento dos cuidados de saúde. As interações locais, a regulação endócrina do metabolismo ósseo pelo tecido adiposo, e o risco de fratura nos obesos serão abordadas nesta revisão. O objetivo deste estudo é descrever, em modelo de revisão narrativa, a relação entre obesidade e homeostase óssea, predisposição à fragilidade óssea, a relação entre fragilidade óssea e o estado de hiperglicemia, presente em grande parcela de obesos, diabéticos ou não, e a alteração da mineralização óssea.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um artigo de revisão narrativa, com pesquisa na base de dados PUBMED utilizando os termos obesidade (OBESITY) ou (OR) diabetes (DIABETES) e (AND) fraturas (FRACTURES) ou (OR) osteoporose (OSTEOPOROSIS) ou (OR) osteopenia (OSTEOPENIA), realizada de outubro a dezembro de 2018, no período de publicações de 1990 a 2018. Os resumos relacionados ao tema foram avaliados por dois médicos (um cirurgião ortopedista e uma

residente de clínica médica), discutidos aos pares sobre seu conteúdo e após consenso, alocados conforme a pertinência para descrição no texto. Os estudos selecionados foram analisados por outros dois médicos (um cirurgião ortopedista com experiência em trauma ortopédico e uma endocrinologista) para concordância com as escolhas ou sugestões de outros estudos. Dados de interesse sobre etiologia da fragilidade óssea em pacientes obesos, fraturas em pacientes obesos, diabéticos e crianças obesas, foram analisados visando a melhor evidência acerca do tema. O manuscrito foi preparado conforme as orientações do Guideline for review papers (WEED, 1997).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados foram didaticamente divididos em cinco grupos: teorias para associação entre obesidade e fragilidade óssea, evidência clínica sobre a relação entre obesidade e fragilidade óssea, entendimento das fraturas nos pacientes obesos, fragilidade óssea nos diabéticos e fragilidade óssea nas crianças obesas.

Associação entre obesidade e fragilidade óssea

A obesidade foi por muito tempo considerada benéfica para os ossos e fator protetor contra fraturas (CAO, 2011). Um dos mecanismos responsáveis por explicar esta associação positiva entre o peso corporal e a redução do risco de fraturas é a força mecânica exercida pela massa do indivíduo, que atuaria sobre os ossos reduzindo a apoptose, aumentando a proliferação e diferenciação de osteoblastos e osteócitos (ELEFTERIOU et al., 2004).

Estudos experimentais sugerem, entretanto, que a obesidade é prejudicial à homeostase óssea. A teoria embriológica afirma que como os adipócitos e osteoblastos se originam das mesmas células mesenquimais, a adipogênese pode ser uma via que justificaria o impacto da obesidade na redução da formação óssea (ROSEN et al., 2006). A obesidade pode aumentar a diferenciação de adipócitos enquanto diminui a diferenciação osteoblástica e a formação óssea (CAO, 2011).

Outra teoria que avalia o impacto da obesidade sobre o tecido ósseo é a inflamatória. O excesso de gordura corporal está associado à inflamação crônica de baixo grau (CAO, 2011), e pode afetar diversos tecidos. Alguns depósitos de gordura podem ter efeitos negativos sobre o osso, pois citocinas de gordura visceral são pró-reabsortivas (WALSH et al., 2017). Shoelson et al. (2007) descrevem que em obesos há um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, estas relacionadas ao desenvolvimento e progressão de doenças relacionadas à obesidade (SHOELSON et al., 2007). Também foi estabelecido que as citocinas

pró-inflamatórias em alta concentração seriam mediadores primários da osteopenia ou da osteoporose (SHOELSON et al., 2007). Indivíduos obesos expressam níveis elevados de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no tecido adiposo (HOTAMISLIGIL et al., 1995), bem como outros fatores pró-inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR) (PRADHAN et al., 2001). A inflamação crônica e o aumento das citocinas pró-inflamatórias contribuem para o aumento da atividade dos osteoclastos e para a reabsorção óssea (CAO 2011), demonstrado em pacientes com periodontite (VAN DYKE et al., 2003) e artrite reumatoide (ROMAS et al., 2002).

O processo de reabsorção óssea é mediado pelos osteoclastos, que são células de reabsorção óssea derivadas de progenitores de linhagem macrofágica ou mieloide, e sofre influência de fatores como o receptor para fator nuclear- κ B ligante (RANKL) e osteoprotegerina (OPG) (ROMAS et al., 2002). O RANKL, também conhecido como citocina ativadora de osteoclastos, se liga ao receptor RANK, enquanto que a OPG inibe esta interação entre RANKL/RANK e, conseqüentemente, inibe a ativação de osteoclastos (ROMAS et al., 2002). A ação do RANKL sofre influência do TNF- α e os processos que aumentam a produção deste, como o aumento do tecido adiposo (HOTAMISLIGIL et al., 1995), interferem diretamente na ação reabsortiva dos osteoclastos (ROMAS et al., 2002).

A homeostase óssea é normalmente regulada pela ação de diversos hormônios, sendo que e na obesidade ocorrem algumas alterações. O sobrepeso está associado a maior quantidade de estrogênio circulante, que resulta da maior aromatização da androstenediona por aromatase, altamente expressa no tecido adiposo branco (ROSEN et al., 2009). Mulheres pós-menopáusicas obesas possuem níveis séricos de estrogênio mais elevados do que mulheres pós-menopausadas magras (REID, 2010). Esses achados explicariam a maior massa óssea encontrada em associação com maior IMC (PREMAOR et al., 2014). No entanto, quando se controla estatisticamente o peso corporal, a associação positiva entre massa de gordura corporal e massa óssea não é mais significativa (HSU et al., 2006), confirmando o conceito de que o excesso de gordura corporal não teria um efeito benéfico na DMO, e que o aumento de IMC sem aumento de massa muscular não é fator protetor contra a fragilidade óssea (CHUNG et al., 2016).

O metabolismo ósseo é afetado pela ação de citocinas derivadas de adipócitos, como leptina e adiponectina, influenciando o número e a atividade das células ósseas (WALSH et al., 2017). A obesidade está associada ao aumento significativo da leptina sérica (VAN DIELEN et al., 2001) e diminuição da adiponectina (ARITA et al., 1999). Dados sobre ação da leptina no

tecido ósseo são conflitantes: Ford (1999) afirma que há ação sobre o sistema nervoso central, suprimindo a formação e aumentando a reabsorção óssea (FORD, 1999), mas outros sugerem uma ação positiva da leptina na proliferação e diferenciação de osteoblastos, enquanto inibem a gênese de osteoclastos (AEBERLI et al., 2006). A adiponectina estimula formação óssea com ativação de osteoblastos e supressão de osteoclastos (OSHIMA et al., 2005). Estudos clínicos sobre a leptina são igualmente controversos: alguns indicam que o efeito dominante in vivo é provavelmente a ação periférica para aumentar DMO (REID, 2010) e os mecanismos dessa associação podem incluir maior atividade da aromatase (WALSH et al., 2017). Outros sugerem que não há relação direta entre leptina, massa óssea, marcadores de renovação óssea e risco de fratura em humanos (BARBOUR et al., 2011).

Os mecanismos inflamatórios e hormonal também se correlacionam: o aumento das citocinas pró-inflamatórias circulantes e teciduais na obesidade pode promover atividade osteoclástica e reabsorção óssea, além de alterar a secreção de leptina e adiponectina pelos adipócitos (CAO, 2011), influenciando a homeostase óssea.

Evidência clínica entre obesidade e fragilidade óssea

Acreditava-se que a obesidade era protetora para osteoporose pois estaria associada a maior DMO devido aumento da carga mecânica e do esforço: adultos obesos aumentariam a massa gorda e massa magra, aumentando a carga e a tensão induzidas pelos músculos, com efeitos positivos na modelagem óssea, densidade e geometria (WALSH et al., 2017).

Uma relação entre DMO e massa gorda foi descrito por Taes et al. (2009) em estudo com indivíduos do sexo masculino, no qual o autor identificou que a gordura corporal total estava inversamente associada à massa óssea e ao tamanho dos ossos, enquanto que a massa magra total esteve positivamente associada a massa óssea (TAES et al., 2009). Compston et al. (2011), avaliando a prevalência e incidência das fraturas por fragilidade entre mulheres pós-menopausa obesas comparadas às de peso normal, reavaliaram o conceito de que a obesidade protege contra osteoporose e fraturas, pois encontraram que não houve diferença nas taxas entre os grupos (COMPSTON et al., 2011). Outros estudos mostraram que o excesso de massa gorda pode não proteger os humanos da osteoporose e, de fato, massa gorda aumentada está associado à baixa DMO (GOULDING et al., 2000; HSU et al., 2006).

Obesidade correlaciona-se com massa óssea de forma distinta conforme o sexo e etnia dos indivíduos. Segundo Chen et al. (2018), o aumento do percentual de gordura corporal reduz significativamente a DMO, com

diferença entre sexos, sendo o masculino com índices mais elevados em comparação aos femininos (CHEN et al., 2018). Em estudo com jovens do sexo feminino, Cohen (2013) descreveu uma alteração na qualidade do tecido e declínio na formação óssea naquelas com maior adiposidade central (COHEN et al., 2013). Estudos mostram que homens obesos apresentam alto risco de fratura (NIELSON et al., 2012) e que a DMO mais baixa nos obesos em comparação à mesma DMO em indivíduos magros de mesma idade pode explicar maiores taxas de fratura em braço e tornozelo nos obesos (SHAPSES et al., 2017). A avaliação entre mulheres obesas de diferentes etnias evidenciou que o IMC mais alto associou-se a DMO aumentada em mulheres brancas, enquanto as afro-americanas apresentaram DMO reduzida (CASTRO et al., 2005).

A idade é outro fator de influência na fragilidade óssea dos indivíduos obesos. No envelhecimento ocorre aumento no percentual de gordura, diminuição de massa muscular, em conjunto ao aumento da resistência à insulina, inflamação e dislipidemia promovida por depósitos de gordura visceral, que podem ter consequências negativas sobre saúde óssea como redução da DMO (WANG et al., 2013). Moerman et al. (2004) afirma que a osteoblastogênese da medula óssea está diminuída com o envelhecimento e geralmente acompanhada de aumento da adipogênese da medula (MOERMAN et al., 2004), o que pode contribuir para a fragilidade óssea de pessoas idosas (CAO, 2011).

Existe uma relação importante entre os tecidos muscular e ósseo: segundo Marty (2017), a formação óssea saudável é promovida através da tensão muscular adequada no repouso, na junção musculotendinosa, e a massa muscular tem sido correlacionada positivamente com tamanho e força do osso (MARTY et al., 2017). A diminuição da qualidade muscular se correlaciona com a diminuição da qualidade óssea. A sarcopenia tem sido associada ao aumento do número de fraturas por fragilidade e menor densidade óssea (MARTY et al., 2017). Muitos pacientes obesos desenvolvem obesidade sarcopênica, que leva à redução da função muscular decorrente da redução da massa muscular em conjunto com o aumento de gordura corporal (CUMMINGS et al., 1994). Em idosos a obesidade sarcopênica associa-se ao aumento do índice de osteoporose (CHUNG et al., 2016). A obesidade sarcopênica, independente da idade, pode explicar o excesso de quedas e suas lesões subsequentes, em pessoas obesas (HIMES et al., 2012).

Fraturas nos pacientes obesos

Se existe relação entre obesidade e redução de DMO, com diminuição da resistência do tecido ósseo à sobrecarga, uma maior predisposição à fraturas nos obesos é plausível, mas as evidências disponíveis

também são controversas. Alguns estudos indicam menor risco de fraturas em fêmur proximal e vertebrais em adultos obesos (PREMAOR et al., 2013), no entanto no úmero proximal, fêmur total e tornozelo, o risco fraturas é maior (WALSH et al., 2017). De acordo com Premaor et al. (2014), mulheres obesas têm mais fraturas no tornozelo, perna, úmero e coluna vertebral, enquanto homens têm mais múltiplas fraturas de arcos costais associadas à obesidade.

A análise das fraturas no quadril em obesos também é controversa. Nielson et al. (2011) descreveu, em análise de casos entre homens e mulheres, um aumento da incidência de fraturas de quadril nos homens obesos após ajuste estatístico para DMO (NIELSON et al., 2011). PREMAOR et al. (2013) na análise de 139.419 homens com 65 anos ou mais, relata que as fraturas de quadril nos obesos foram significativamente menos comuns do que em não obesos (PREMAOR et al., 2013). O risco de um paciente obeso sofrer uma fratura foi um dos dados complementares analisados por Johansson et al. (2014), em uma metanálise da relação de DMO e peso. O autor encontrou um risco progressivo para fraturas de 1% para cada 1 kg / m² acima do IMC de 25 kg / m² (JOHANSSON et al., 2014).

Observa-se em pacientes com fraturas de membros inferiores que a imobilização ou inatividade física diminuem a carga sobre o esqueleto, levam à osteoporose transitória (ASADIPOOYA et al., 2017), e podem associar-se à aumento da adipogênese e redução da osteoblastogênese (AHDJOUNDJ et al., 2002). A obesidade tem impacto na recuperação após fraturas nos membros inferiores. Ao analisar conjuntamente as fraturas por traumatismo de baixa e alta energia, há maior número de complicações pós-operatórias, maior tempo de internação hospitalar e maior tempo de recuperação após a fratura nos obesos (PREMAOR et al., 2014).

Obesos diabéticos e fragilidade óssea

O diabetes é uma doença metabólica de caráter crônico, e de crescente prevalência em todo mundo ao longo das últimas duas décadas (ZIMMET et al., 2016). O estudo da relação entre obesidade, diabetes e fraturas é necessário, pois a compreensão de como esse transtorno metabólico se relaciona às fraturas torna possível identificar pacientes em risco e otimizar seu tratamento.

A hiperglicemia afeta o esqueleto nos níveis celular e extracelular. Este estado compromete a matriz óssea através do acúmulo de produtos finais de glicação avançada, que levam à menor resistência óssea (HERNANDEZ et al., 2005). De acordo com Yamamoto (2015), o excesso de glicosilação do colágeno ósseo afeta arquitetura óssea, diminui a qualidade do tecido e consequentemente sua resistência (YAMAMOTO,

2015). Demonstrou-se que elevados níveis de glicemia aumentam a diferenciação de osteoclastos, resultando em um ambiente de maior reabsorção óssea (LARSEN et al., 2002).

Segundo Russo et al. (2016), o risco de fraturas é quase duas vezes maior em pacientes com DM2, comparado aos não diabéticos, tanto homens quanto mulheres (RUSSO et al., 2016). Segundo alguns autores o DM2 está associado a maior DMO e menor remodelamento ósseo, com aumento no risco geral de fraturas, incluindo fraturas do quadril (WALSH et al., 2017). Acredita-se que o aumento do risco de fraturas nos pacientes com DM2 deve-se ao aumento da frequência de quedas e à resistência óssea diminuída. O aumento da frequência de quedas seria resultado de complicações como a retinopatia e a polineuropatia (MOREIRA et al., 2015). Em análise comparando o risco de fraturas em pacientes com DM2, Bonds et al. (2006) observaram risco elevado em relação aos não diabéticos, mesmo com ajuste estatístico para história de quedas, sugerindo que o risco de quedas não seria o fator principal no aumento do risco de fraturas em pacientes diabéticos (BONDS et al., 2006). Janghorbani et al. (2007) e Vestergaard et al. (2007) identificaram que o risco de fraturas de quadril em pacientes com DM2 é duas vezes maior do que não diabéticos, apesar da DMO ser maior nos diabéticos que no grupo controle (JANGHORBANI et al., 2007; VESTERGAARD et al., 2007).

Para Yamamoto (2015), o risco de fraturas é maior que o esperado com base na DMO tanto no DM1 quanto DM2, e ou seja, o risco de fraturas está aumentado nos diabéticos independente do tipo de doença (DM1 ou DM2), sugerindo que diabetes é uma doença que influencia no desenvolvimento de fragilidade óssea. No entanto, apesar de se observar este risco aumentado, a estimativa precisa da fragilidade utilizando dados de DMO em pacientes diabéticos é difícil (YAMAMOTO, 2015) e a hipótese seria de que a qualidade óssea ruim seria a provável causa da fragilidade óssea relacionada à doença.

Segundo Russo et al. (2016), o valor da DMO isolada não reflete a mudança da arquitetura óssea associada ao diabetes e que estudos utilizando outros marcadores da qualidade óssea em DM2 são necessários para avaliar se o alto risco de fraturas deve-se exclusivamente ao risco de quedas no seguimento de longo prazo da doença ou se há condições específicas do metabolismo ósseo nestes pacientes (RUSSO et al., 2016). Uma avaliação independente do valor de DMO, segundo Jiang et al. (2018), é o escore de osso trabecular (trabecular bone score - TBS), que analisa as imagens da densitometria óssea da coluna, suas variações na escala de cinza e infere sobre a microarquitetura óssea, estimando o risco de fraturas que pode não ter sido identificado apenas pelo valor de DMO. Estudos apontam que o risco

de fraturas no diabetes mellitus está significativamente associado ao valor do TBS, estando esse parâmetro negativamente relacionado aos níveis de HbA1c, glicemia de jejum e insulina em jejum.

De acordo com Safarova et al. (2018), DM2, obesidade e hiperinsulinemia podem não ser protetores ao tecido ósseo. A análise, em pacientes com DM2, de marcadores de metabolismo ósseo, insulinemia e exames de imagem como DMO demonstrou alguma correlação entre estes fatores, e que a presença da DM2 na anamnese é um marcador de alterações no remodelamento ósseo, contribuindo para o desenvolvimento de fragilidade óssea.

Moreira et al. sugerem que o controle glicêmico adequado é importante e pode ajudar a reduzir o risco de fragilidade óssea, uma vez que pode diminuir as alterações na matriz óssea. Além disso, o controle glicêmico teria um impacto sobre o desenvolvimento de neuropatia e retinopatia, diminuindo o risco de quedas e, conseqüentemente, de fraturas nos diabéticos obesos (MOREIRA et al., 2015).

Crianças obesas e fragilidade óssea

O aumento na prevalência da obesidade infantil (LOBSTEIN et al., 2015) aliado ao aumento na incidência de fraturas do antebraço na infância (DIMITRI, 2018), suscitou associações entre os mecanismos que regulam a massa óssea e os tecidos adiposo e ósseo durante o desenvolvimento músculo esquelético (DIMITRI, 2018). Estudos transversais evidenciam que o excesso de tecido adiposo pode ter um efeito negativo sobre o osso durante a infância e adolescência (DIMITRI et al., 2012; GOULDING et al., 2010) e que o risco de fraturas secundárias a traumas de baixo impacto é maior em crianças obesas (GOULDING et al., 2000), sugerindo que estas correm maior risco de desenvolver fragilidade óssea (GOULDING et al., 2005). As causas para o aumento do risco de fraturas em crianças obesas seriam combinação de dieta pobre em cálcio e vitamina D (WOSJE et al., 2010), estilo de vida sedentário (DIMITRI et al., 2012), e maior propensão a quedas por anormalidades de marcha (HUE et al., 2007).

O excesso de tecido adiposo ocasiona alterações metabólicas negativas ao esqueleto em crescimento (DIMITRI et al., 2012). A elevada massa magra aumenta as chances de incremento na DMO da coluna vertebral e do quadril em crianças (DIMITRI et al., 2012). No entanto, o aumento de massa gorda limita a influência positiva da massa magra ou resulta em um desvio negativo da massa óssea em ambos os sexos (KIRMANI et al., 2009). O tecido adiposo parece ter um efeito positivo sobre o osso em crianças pré-púberes (GOULDING et al., 2002), mas durante a puberdade e imediatamente após a mesma, ele parece ser prejudicial ao osso em crianças obesas (NAGASAKI et

al., 2004). Deve-se atentar aos fatores que impactam negativamente sobre o acúmulo de massa óssea durante a infância e adolescência, pois podem aumentar o risco de fratura e osteoporose na vida adulta (DIMITRI et al., 2012).

CONCLUSÃO

As evidências sugerem que a obesidade associa-se negativamente à qualidade do tecido ósseo, independente dos valores de DMO. Estudos sobre a celularidade e os hormônios que regulam a homeostase óssea nos obesos demonstram que o excesso de tecido adiposo prejudica a massa óssea e sua capacidade de resistência a cargas, favorecendo fraturas. A obesidade é, portanto, fator de risco para maior ocorrência de fraturas e evidencia-se ainda que o seu impacto é negativo sobre a recuperação destes eventos. A ocorrência de diabetes mellitus nos obesos potencializa o risco de fraturas, independentemente do tipo de diabetes, em resposta à alteração da homeostase óssea decorrente do estado hiperglicêmico. Crianças obesas têm maior risco de sofrerem fraturas de baixa energia, e o impacto negativo da obesidade sobre a massa óssea de crianças e adolescentes pode aumentar o risco de fraturas na vida adulta.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- AEBERLI, I. et al. Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n. 4, p. 748-755, oct. 2006.
- AHDJOURD, S. et al. Transforming growth factor beta2 inhibits adipocyte differentiation induced by skeletal unloading in rat bone marrow stroma. **Journal of Bone and Miner Research**, v. 17, n. 4, p. 668-677, apr. 2002.
- ANONYMOUS. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. **The American Journal of Medicine**, v. 90, n. 1, p. 107-110, jan. 1991.
- ARITA, Y. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, US, v. 257, n. 1, p. 79-83, Apr. 1999.
- ASADIPOOYA, K.; GRAVES, L.; GREENE, L.W. Transient osteoporosis of the hip: review of the literature. **Osteoporosis International**, v. 28, n. 6, p. 1805-1816, jun. 2017.
- BARBOUR, K.E. et al. Adipokines and the risk of fracture in older adults. **Journal of Bone and Miner Research**, v. 26, n. 7, p. 1568-1576, jul. 2011.

- BONDS, D.E. et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.**, v. 91, n. 9, p. 3404-3410, sept. 2006.
- CASTRO, J.P. et al. Differential effect of obesity on bone mineral density in White, Hispanic and African American women: a cross sectional study. **Nutrition & Metabolism.**, v. 2, n. 9, p. 1-7, apr. 2005.
- CAO, J.J. Effects of obesity on bone metabolism. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 6, p. 30-36, jun. 2011.
- CHEN, Y.Y. et al. Body fat has stronger associations with bone mass density than body mass index in metabolically healthy obesity. **PLoS One**, US, v. 13, n. 11, p. 1-11, Nov. 2018.
- CHUNG, J.H. et al. Association between Sarcopenic Obesity and Bone Mineral Density in Middle-Aged and Elderly Korean. **Annals of Nutrition and Metabolism**, Switzerland, v. 68, n. 2, p. 77-84, Dec. 2016.
- COHEN, A. et al. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.**, v. 98, n. 6, p. 2562-2572, jun. 2013.
- COMPSTON, J.E. et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. **The American Journal of Medicine.**, v. 124, n. 11, p. 1043-1050, nov. 2011.
- CUMMINGS, S.R.; NEVITT, M.C. Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. **Osteoporosis International**, v. 4, n.1, p. 67-70, feb. 1994.
- DIMITRI, P. et al. Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: A paradox. **Bone**, v. 50, p. 457-66, may. 2012.
- DIMITRI, P. Fat and bone in children – where are we now? **Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 23, n. 2, p. 62-69, jun. 2018.
- ELEFTERIOU, F. et al. Serum leptin level is a regulator of bone mass. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 9, p. 3258-3263, mar. 2004.
- FORD, E.S. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. **Diabetes Care**, v. 22, n. 12, p. 1971-1977, dec. 1999.
- FORLINO, A.; MARINI, J.C. Osteogenesis imperfecta. **Lancet**, v. 387, n. 10028, p. 1657-1671, apr. 2016.
- GOULDING, A.; GRANT, A.M.; WILLIAMS, S.M. Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. **Journal of Bone and Mineral Research**, US, v. 20, n. 12, p. 2090-2096, aug. 2005.
- GOULDING, A. et al. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. **Journal of Bone and Mineral Research**, US, v. 15, n. 10, p. 2011-2018, Dec. 2010.
- GOULDING, A. et al. A concern for obese children and adolescents? **Osteoporosis International**, England, v. 12, n. 10, p. 835-840, oct. 2002.
- GOULDING, A. et al. Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 24, n. 5, p. 627-632, may. 2000.
- HERNANDEZ, C.J. et al. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. **Bone**, v. 37, n. 6, p. 825-832, sep. 2005.
- HOTAMISLIGIL, G.S. et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 95, n. 5, p. 2409-2415, may 1995.
- HIMES, C.L.; REYNOLDS, S.L. Effect of obesity on falls, injury, and disability. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 60, n. 1, p. 124-129, jan. 2012.
- HSU, Y.H. et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. **The American Journal of Clinical Nutrition.**, v. 83, n. 1, p.146-154, jan. 2006.
- HUE, O. et al. Body weight is a strong predictor of postural stability. **Gait & Posture**, v. 26, n. 1, p. 32-38, jun. 2007.
- JANGHORBANI, M. et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. **American Journal of Epidemiology**, v. 166, n. 5, p. 495-505, Sep. 2007.
- JIANG, N. et al. Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus. **Osteoporosis International**, v. 29, n. 8, p. 1721-1736, Apr. 2018.
- JOHANSSON, H. et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. **Journal of Bone and Mineral Research**, US, v. 29, n. 1, p. 223-233, jan. 2014.
- KIRMANI, S. et al. Bone structure at the distal radius during adolescent growth. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 24, n. 6, p. 1033-1042, jun. 2009.
- LARSEN, K.I. et al. Glucose-dependent regulation of osteoclast H(+)-ATPase expression: potential role of p38 MAP-kinase. **The Journal of Cellular Biochemistry**, v. 87, n. 1, p. 75-84, aug. 2002.
- LOBSTEIN, T. et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. **Lancet**, v. 385, n. 9986, p. 2510-2520, feb. 2015.
- MARTY, E. et al. A review of sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. **Bone**, v. 105, p. 276-286, sep. 2017.

- MCNERNY, E.M.B; NICKOLAS, T.L. Bone Quality in Chronic Kidney Disease: Definitions and Diagnostics. **Current Osteoporosis Reports**, v. 15, n. 3, p. 207-213, Jun. 2017.
- MIRZABABAEI, A. et al. Metabolically healthy/unhealthy components may modify bone mineral density in obese people. **Archives of Osteoporosis**, v. 12, n. 1, p. 94-102, oct. 2017.
- MOERMAN, E.J. et al. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. **Aging Cell**, v. 3, n. 6, p. 379-389, dec. 2004.
- MOREIRA, C.A.; BARRETO, F.C.; DEMPSTER, D.W. Novos conceitos em diabetes e metabolismo ósseo. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Brasil, v. 37, n. 4, p. 490-5, mai. 2015.
- MUKA, T. et al. The Association between Metabolic Syndrome, Bone Mineral Density, Hip Bone Geometry and Fracture Risk: The Rotterdam Study. **PLoS ONE**, US, v. 10, n. 6, p. 1-15, dec. 2015.
- NAGASAKI, K. et al. Obese Japanese children have low bone mineral density after puberty. **The Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 22, n. 4, p. 376-381, jan. 2004.
- NIELSON, C.M. et al. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). **The Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 3, p. 496-502, mar. 2011.
- NIELSON, C.M.; SRIKANTH, P.; ORWOLL, E.S. Obesity and fracture in men and women: an epidemiologic perspective. **The Journal of Bone and Mineral Research**, v. 27, n. 1, p. 1-10, jan. 2012.
- OSHIMA, K. et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. **Biochem Biophys Res Commun**, US, v. 331, n. 2, p. 520-6, Jun. 2005.
- PRADHAN, A.D. et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. **Jama**, US, v. 286, n. 3, p. 327-34, Jul. 2001.
- PREMAOR, M.O. et al. The association between fracture site and obesity in men: a population-based cohort study. **The Journal of Bone and Mineral Research**, US, v. 28, n. 8, p. 1771-7, Aug. 2013.
- PREMAOR, M.O.; COMIM, F.V.; COMPSTON, J.E. Obesity and fractures. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 470-7, Julho 2014.
- REID, I.R. Fat and bone. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 503, n. 1, p. 20-7, nov. 2010.
- ROMAS, E.; GILLESPIE, M.T.; MARTIN, T.J. Involvement of receptor activator of NFkappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. **Bone**, US, v. 30, n. 2, p.340-6, Feb. 2002.
- ROSEN, C.J.; BOUXSEIN, M.L. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? **Nature Clinical Practice Rheumatology**, US, v. 2, n. 1, p. 35-43, Jan. 2006.
- ROSEN, C.J.; KLIBANSKI, A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. **The American Journal of Medicine**, US, v. 122, n. 5, p. 409-414, May 2009.
- RUSSO, G.T. et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Current Perspectives and Gender Differences. **International Journal of Endocrinology**, v. 2016, p. 1-11, dec. 2016.
- SAFAROVA, S.S. The impact of metabolic changes in type 2 diabetes on bone turnover. **Medychni Perspektyvy**, v. 23, n. 2, p. 143-147, 2018.
- SHAPSES, S.A.; POP, L.C.; WANG, Y. Obesity is a concern for bone health with aging. **Nutrition Research**, v. 39, p. 1-13, mar. 2017.
- SHOELSON, S.E.; HERRERO, L.; NAAZ, A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2169-2180, may. 2007.
- SJÖBLOM, S. et al. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. **Maturitas**, v. 75, p. 175-180, mar. 2013.
- SUKUMAR, D. et al. Obesity alters cortical and trabecular bone density and geometry in women. **Osteoporosis International**, v. 22, n. 2, p. 635-645, feb. 2011.
- TAES, Y.E. et al. Fat mass is negatively associated with cortical bone size in young healthy male siblings. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 7, p. 2325-2331, Jul. 2009.
- URANO, T.; INOUE, S. Recent genetic discoveries in osteoporosis, sarcopenia and obesity. **Endocrine Journal**, v. 62, n. 6, p. 475-484, mar. 2015.
- VAN DIELEN, F.M. et al. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 25, n. 12, p. 1759-66, dec. 2001.
- VAN DYKE, T.E.; SERHAN, C.N. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. **Journal of Dental Research**, v. 82, n. 2, p. 82-90, Feb. 2003.
- VESTERGAARD, P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. **Osteoporosis International**, v. 18, n. 4, p. 427-44, apr. 2007.
- WALSH, J.S.; VILAÇA, T. Obesity, Type 2 Diabetes and Bone in Adults. **Calcified Tissue international**, v. 100, p. 528-35, mar. 2017.

WANG, L. et al. Relation of Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue to Bone Mineral Density in Chinese Women. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, p. 2-5, may. 2013.

WEED D.L. Methodologic Guidelines for review papers. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 89, n.1, p. 6-7, jan. 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO, Geneva, 2000. Disponível em: <https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/>. Acesso em 19 mar. 2019.

WOSJE, K.S. et al. Dietary patterns associated with fat and bone mass in young children. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 92, n. 2, p. 294-303, aug. 2010.

YAMAMOTO, M. Insights into bone fragility in diabetes: the crucial role of bone quality on skeletal strength. **Endocrine Journal**, v. 62, n. 4, p. 299-308, mar. 2015.

ZIMMET, P.Z.; ALBERTI, K.G.M.M. Epidemiology of Diabetes-Status of a Pandemic and Issues around Metabolic Surgery. **Diabetes Care**, v. 39, n. 6, p. 878-883, Jun. 2016. v.19, n.8, Aug, p.619-27. 2002.

Farmácia

A Faculdade de Farmácia (FF) conta com mais de 100 anos de história. Atualmente, possui dois programas de pós-graduação *Stricto sensu*: Mestrado Profissional em Ciência e Tecnologia de Leite e Derivados em parceria com a Embrapa e a Epamig e Mestrado Acadêmico em Ciências Farmacêuticas; além de três cursos de pós-graduação *Lato sensu*: Controle de Qualidade de Medicamentos, Cosméticos e Correlatos; Análises Clínicas e Gestão da Assistência Farmacêutica. Com o HU-UFJF, tem participação efetiva nos programas de residência nas áreas de Análises Clínicas, Farmácia e Multiprofissional em Saúde. A implantação do Centro de Pesquisas Farmacêuticas vai impulsionar o desenvolvimento científico da Faculdade.

Na extensão, a FF presta serviços à comunidade, por meio dos Laboratórios de Análises Clínicas HU/CAS, do Laboratório de Análises de Alimentos e Águas (LAAA) e das duas unidades da Farmácia Universitária, situadas uma no campus e outra no centro da cidade. Os acadêmicos também podem atuar na empresa júnior Ecofarma, que possibilita o exercício do empreendedorismo.



mkt@coresolucoes.com.br

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Campus Universitário – Faculdade de Farmácia
Bairro Martelos – Juiz de Fora – MG CEP: 36036-300

E-mail: diretoria.farmacia@ufff.edu.br

Site: www.ufff.br/farmacia

Telefone: (32) 2102-3802

 **Fernanda Cristina Carvalho Mattos Magno¹**,
Vívian Oberhofer Ribeiro
Coimbra²,
Vanessa Chaia Kaippert³,
Eliane Lopes Rosado⁴

¹ Ciências Nutricionais. Programa de Obesidade e Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ

² Nutrição Clínica. Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ.

³ Ciências Biológicas. Laboratório de Avaliação Nutricional do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ.

⁴ Ciências e Tecnologia de Alimentos. Departamento de Nutrição e Dietética do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ.

✉ **Fernanda Mattos**
Rua Visconde de Pirajá, 414, salas 1104 e 1105, Ipanema
CEP: 22410-002
Rio de Janeiro - RJ
✉ fernandamattos.nut@gmail.com

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica e tem se tornado uma epidemia em todo o mundo. Sua etiologia é multifatorial e o tratamento complexo, envolvendo dieta, exercícios físicos, fármacos e, em casos mais graves, cirurgia. De acordo com guias e consensos nacionais e internacionais para tratamento nutricional da obesidade, a distribuição dos macronutrientes pode variar de 35% a 65% do valor energético total (VET) para carboidratos, de 15 a 25% do VET para proteínas e de 20 a 40% do VET para lipídios. Em relação aos lipídios, verificou-se que os aspectos qualitativos são mais relevantes, com a redução na ingestão de colesterol, gorduras saturadas e trans e ênfase nos lipídios insaturados. É recomendando o consumo de carboidratos complexos e fibras dietéticas. Dietas restritivas não se mostram sustentáveis por longos períodos, mas podem ser úteis em situações específicas por um período limitado. Indivíduos obesos apresentam alta prevalência de deficiência de micronutrientes, inclusive antes da cirurgia bariátrica, devido a hábitos alimentares inadequados e outros fatores. O planejamento alimentar do indivíduo com obesidade deve ser flexível e individualizado e deve motivar práticas alimentares adequadas e saudáveis. Para maior sucesso terapêutico é fundamental associar a intervenção nutricional com a prática regular de atividades físicas. A adesão dietética e, conseqüentemente, o balanço energético negativo são fatores decisivos para a promoção da perda e manutenção de peso corporal.

Palavras-chave: obesidade, macronutrientes, micronutrientes

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease and has become an epidemic all over the world. Its etiology is multifactorial and its treatment is complex, involving diet, physical exercises, drugs and, in more serious cases, surgery. According to national and international guidelines and consensus for nutritional treatment of obesity, the distribution of macronutrients can vary from 35% to 65% of the total energy value (TEV) for carbohydrates, from 15 to 25% of the VET for proteins and from 20 to 40% of TEV for lipids. In relation to lipids, it was verified that the qualitative aspects are more relevant, with the reduction in cholesterol intake, saturated and trans fats and emphasis on unsaturated lipids. Increasing consumption of complex carbohydrates and dietary fibers is recommended. Restrictive diets are not sustainable for long periods, but may be useful in specific situations for a limited period. Obese individuals have a high prevalence of micronutrient deficiency, even before bariatric surgery, due to inadequate eating habits and other factors. Food planning of the individual with obesity should be flexible and individualized and should motivate adequate and healthy eating practices. For greater therapeutic success, it is paramount to associate the nutritional intervention with the regular practice of physical activities. Dietary adherence and, consequently, negative energy balance are decisive factors to ensure weight loss and body weight maintenance.

Keywords: obesity, macronutrients, micronutrients

Submetido: 10/12/2018
Aceito: 16/12/2018

INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade continua aumentando mundialmente sendo um dos problemas de saúde pública mais desafiadores. Dados recentes mostram que a porcentagem de pessoas com obesidade dobrou em mais de 70 países entre 1980 e 2015 (AFSHIN et al., 2017). Em 2016, mais de 1,9 bilhões de indivíduos apresentavam excesso de peso no mundo, dos quais mais de 650 milhões eram obesos (WHO, 2018).

Indivíduos com obesidade estão sob grande risco de desenvolver graves comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares (DCV), distúrbios gastrointestinais, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença do refluxo gastroesofágico (DGRE), esteatose hepática, degeneração e/ou agravamento de distúrbios articulares e musculares, problemas respiratórios e psicológicos, certos tipos de câncer, entre outras, que afetam significativamente a qualidade de vida e aumentam os riscos de mortalidade (FRUSH, 2017).

Basicamente, existem três abordagens para o tratamento da obesidade: dietética, farmacológica e cirúrgica. Tais estratégias podem ser indicadas de forma combinada ou não, de acordo com a gravidade do problema e com a presença ou ausência de complicações associadas. Porém, mudanças de estilo de vida incluindo hábitos alimentares saudáveis e prática regular de atividade física são fundamentais para obtenção de sucesso terapêutico em curto, médio e longo prazo (ABESO, 2016).

Estudos mostram que a perda ponderal de 5% a 10% em indivíduos com excesso de peso ou obesidade com comorbidades, apresenta um impacto positivo sobre a saúde global e melhora metabólica (WADDEN et al., 2014; MAGKOS et al., 2016; FRUSH, 2017).

A prescrição dietética é um dos pilares no tratamento da obesidade independentemente do grau do índice de massa corporal (IMC), devendo estar de acordo com a ingestão dietética diária recomendada (IDR) a fim de garantir o consumo adequado de macro e micronutrientes de acordo com as necessidades de cada indivíduo (JENSEN et al., 2014; ABESO, 2016).

Nesse sentido, o presente artigo tem como objetivo contribuir para o tratamento dietético da obesidade, por meio da revisão crítica das recomendações de macro e micronutrientes para obesidade e dos resultados de pesquisas científicas recentes.

REVISÃO DE LITERATURA

Energia

Na prática clínica e em grande parte dos estudos científicos são utilizadas equações preditivas para estimar as necessidades energéticas individuais. No entanto, a maioria destas equações preditivas foi

desenvolvida para populações saudáveis ou com outros tipos de enfermidades e de outras etnias (europeias e norte-americanas, principalmente). Estudos que avaliam a eficácia destas fórmulas para estimar as necessidades energéticas em obesos são contraditórios, mostrando que estas podem superestimar ou subestimar as calorias a serem prescritas, conforme as equações avaliadas (SCHUDZIARRA et al., 2014; ROSADO et al., 2014; MARRA et al., 2017). Nesse sentido, algumas estratégias práticas individuais foram elaboradas de forma a auxiliar a prescrição energética de pacientes com obesidade.

O Consenso Latinoamericano de Obesidade (COUTINHO et al., 1999) já recomendava a redução progressiva da ingestão calórica de 500 a 1.000 kcal/dia com relação ao valor energético obtido a partir da anamnese alimentar.

O guia americano para o tratamento da obesidade (JENSEN et al., 2014) sugere: 1) Prescrição de 1.200 a 1.500 kcal/dia para as mulheres e 1.500 a 1.800 kcal/dia para os homens. Ressaltando que estas prescrições poderão ser ajustadas de acordo com a massa corporal e nível de atividade física do indivíduo. 2) Déficit calórico de 500 kcal/dia a 750 kcal/dia ou de 30%, com base nas preferências individuais e estado de saúde do paciente. 3) Abordagem *ad libitum* sem prescrição formal de déficit de energia, na qual a redução da ingestão calórica é obtida pela restrição ou eliminação de grupos de alimentos específicos ou prescrição de alimentos.

O consenso europeu de obesidade (YUMUK et al., 2015) propõe: 1) Déficit diário de 600 kcal a fim de alcançar perda de 0,5 kg por semana. 2) Redução de 15-30% na ingestão de calorias da ingestão habitual. 3) Regra prática para estimativa da necessidade diária de energia considerando 25 kcal/kg para ambos os sexos. 4) Dietas de baixa caloria (800 a 1.200 kcal ao dia) e dietas de muito baixa caloria (menos que 800 kcal ao dia), sendo as mais restritivas utilizadas somente por curto período de tempo e sob supervisão de um especialista em obesidade.

As diretrizes brasileiras de obesidade (ABESO, 2016) sugerem: 1) Prescrição de 1.000 a 1.500 kcal/dia para as mulheres e 1.200 a 1.800 kcal/dia para os homens. 2) Dieta planejada individualmente para criar um déficit calórico de 500 kcal/dia a 1.000 kcal/dia a fim de alcançar a perda de 0,5 kg a 1 kg por semana. 3) Dietas de muito baixa caloria com oferta energética de 400 a 800 kcal por dia, desde que realizadas em ambiente hospitalar sob rigorosa supervisão médica. Vale destacar que estas dietas podem levar a maior perda de peso em curto prazo quando comparadas às dietas de baixas calorias, porém, em longo prazo a perda de peso é semelhante.

Os guias citados anteriormente corroboram ao sugerirem déficit calórico para perda de peso. No entanto, não exibem de forma clara como deve ser feita essa redução. Porém, todas as fontes consultadas citam de forma contundente a importância de se avaliar a ingestão calórica habitual, sugerindo que tal redução deverá ser aplicada sobre a ingestão energética habitual do indivíduo.

Macronutrientes

A distribuição adequada dos macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios) em relação ao percentual de calorias para indivíduos obesos não está totalmente esclarecida na literatura. A tabela 1 apresenta as recomendações de macronutrientes propostas pelo Consenso Latinoamericano (COUTINHO et al, 1999), pelo

guia americano (JENSEN et al.; 2014) e pelas diretrizes brasileiras para obesidade (ABESO, 2016). O consenso europeu de obesidade (YUMUK et al., 2015) não inclui informação a respeito da distribuição dos macronutrientes da dieta.

O consumo de fibras dietéticas deve ser estimulado em pacientes obesos uma vez que estas possuem várias funções importantes para o bom funcionamento

Tabela 1: Distribuição dos macronutrientes apresentados nos guias de obesidade

	Consenso Latinoamericano (COUTINHO et al.,1999)	Guia Americano (JENSEN et al.,2014)	Diretriz Brasileira (ABESO, 2016)
Carboidratos	55% a 60%	35% a 65%	55% a 60%
	15% a 20%		
Proteínas	ou 0,8g/proteínas/peso desejável	15% a 25%	15% a 20%
Lipídios	20% a 25%	20% a 40%	20% a 30%

do organismo, tais como: auxiliam na redução da ingestão alimentar por meio do aumento do tempo de mastigação; retardam o esvaziamento gástrico; auxiliam na diminuição da secreção de insulina; aumentam a sensação de saciedade; contribuem para o bom funcionamento e integridade do intestino e, ainda, atuam no controle das concentrações séricas de colesterol e glicose (IOM, 2005). Nesse sentido, as recomendações do consumo de fibras variam de 20 a 30 g de fibras totais/dia de acordo com o Consenso Latino Americano de Obesidade (1999).

Embora exista forte relação entre os lipídios dietéticos e a obesidade, nenhum dos documentos de referência consultados sugere recomendações para consumo dos diferentes tipos de lipídios dietéticos: saturados, monoinsaturados, poli-insaturados e trans.

Alguns autores preconizam programas alimentares de normo a hiperproteicos para favorecer a perda de peso, aumentar a saciedade por meio da liberação de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP1) e polipeptídeo yy (PYY) e a termogênese induzida pela dieta VAN DER KLAAM et al., 2013; TULLOCH et al., 2015). Entretanto, dietas hipocalóricas (restrição de 500 a 750 kcal/dia) ricas em proteínas (25% do valor energético total [VET]) resultam em perda de peso semelhante a dietas normoproteicas (15% do VET) (JENSEN et al., 2014). Importante ressaltar que dietas com alto teor de proteína devem ser prescritas com cautela, uma vez que sua ingestão pode afetar o balanço dos lipídios, principalmente de lipídios saturados, presentes naturalmente nas fontes de proteína animal.

Micronutrientes

Estudos mostram que deficiências de vitaminas e minerais são muito comuns em obesos, podendo ser encontradas baixas concentrações de vários micronutrientes (VALENTINO; SRIRAM; SHANKAR, 2011; VIA;MECHANICK, 2017). Modificações nos padrões alimentares que vem ocorrendo nas últimas décadas, incluindo o consumo excessivo de alimentos industrializados e a ingestão insuficiente de frutas, legumes e verduras, contribuem para estas deficiências nutricionais. Convém salientar que diversos micronutrientes estão envolvidos em importantes processos metabólicos e endócrinos e que estes são fundamentais como fatores de proteção para o desenvolvimento da obesidade e outras doenças crônicas não transmissíveis (LEÃO; SANTOS, 2012).

Para adequação do consumo de micronutrientes da dieta de indivíduos com obesidade devem ser consideradas as *Dietary Reference Intakes* (DRIs) publicadas pelo *Food and Nutrition Board do Institute of Medicine* entre os anos de 1997 e 2011 (www.nap.edu), considerando-se os valores de ingestão dietética recomendada (*Recommended Dietary Allowance*, RDA), de acordo com faixa etária e sexo.

A tabela 2 apresenta as deficiências de vitaminas e minerais mais comuns em indivíduos com obesidade, suas prováveis causas e consequências principais.

Tabela 2: Considerações sobre deficiências de micronutrientes em obesos

Nutrientes	Considerações	Autores
Cálcio	- Alto consumo de bebidas açucaradas e redução da ingestão de leite. - Elevação do hormônio da paratireoide.	PERSON et al., 2008 LIMA et al., 2013 KAIDAR- ROUST; DIBAISE, 2017 KRZIZEK et al., 2017
Vitamina D	- Baixa exposição solar e deficiência relacionada com doenças ósseas e estágios avançados de fibrose hepática. - Retenção de vitaminas lipossolúveis pelo tecido adiposo. - Relação inversa com IMC elevado.	LIMA et al., 2013 WOLF et al., 2015 KRZIZEK et al., 2017
Tiamina	- Elevado consumo de carboidratos refinados e lipídios.	LIMA et al., 2013
Betacaroteno	- Consumo insuficiente de frutas, verduras e legumes e retenção pelo excesso de tecido adiposo.	WOLF et al., 2015
Ferro	- Alteração da homeostase do ferro causada pelo estado pró inflamatório do tecido adiposo. - Baixa ingestão de carnes. - Deficiência leva a alterações nos níveis séricos de ferritina e hemoglobina.	LIMA et al., 2013 AIGNER; FELDMAN; DATZ, 2014 WOLF et al., 2015
Vitamina C e Selênio	- Baixa ingestão de fontes alimentares. - Estresse oxidativo induzido pela inflamação crônica eleva o requerimento de antioxidantes.	WOLF et al., 2015
Ácido fólico	- Baixa ingestão de vegetais folhosos, legumes e produtos integrais e baixa capacidade de armazenamento corporal. - Deficiência afeta a síntese e reparo de DNA, processo de divisão e crescimento celular, formação do glóbulos vermelhos, metabolismo de aminoácidos, desenvolvimento do tubo neural do feto, e pode levar à anemia.	WOLF et al., 2015 FRAME-PETERSON et al., 2017
Vitamina B12	- Baixo consumo de carnes, ovos e produtos lácteos, interações medicamentosas (exemplo: metformina) - Pode levar a doenças hematológicas e neurológicas	WOLF et al., 2015 FRAME-PETERSON et al., 2017
Vitamina A	- Retenção de vitaminas lipossolúveis pelo tecido adiposo. - Baixa ingestão de frutas, verduras e legumes, leite, fígado e ovos. - Deficiência pode levar a aumento do estresse oxidativo, resistência à insulina, prejuízo no metabolismo da glicose, cegueira noturna, redução do controle de infecções e problemas reprodutivos.	KAIDAR-PERSON et al., 2008 WOLF et al., 2015
Zinco	- Deficiência está associada ao aumento do risco para DM2.	FUKUNAKA; FUJITANI, 2018

DISCUSSÃO

Um dos primeiros passos para definir o planejamento alimentar de um indivíduo, independente do diagnóstico nutricional, é estimar suas necessidades energéticas por meio de equações preditivas, visto que métodos mais precisos como calorimetria indireta normalmente não estão disponíveis na prática clínica. Em geral, em pacientes com excesso de peso, esse resultado está muito distante de sua ingestão alimentar habitual. Portanto, na prática clínica, é mais comum se aplicar determinado *déficit* calórico sobre a ingestão alimentar habitual por meio de mudanças qualitativas no consumo

alimentar do paciente. Contudo, o nutricionista deve sempre considerar a possibilidade de subnotificação do consumo energético, prática comum nos pacientes obesos (YUMUK et al., 2015).

Pesquisadores em todo mundo têm testado variações na distribuição de macronutrientes em busca da dieta ideal para promoção de perda de peso, incluindo: dietas com baixo teor de lipídios, dietas com baixo teor de carboidratos ou ricas em proteínas, dietas de baixo índice glicêmico, dietas hipocalóricas balanceadas, dietas vegetarianas ou veganas e ainda padrões dietéticos que eliminam um ou mais grupos de alimentos. Independente da estratégia adotada,

resultados mostram que nenhum padrão dietético é capaz de promover maior perda de peso se não promover balanço energético negativo. Portanto, cabe ao nutricionista buscar adequar o planejamento alimentar do paciente às suas preferências alimentares e assim garantir maior adesão. Não significa que a composição da dieta não seja importante, e sim que a adesão dietética, e, conseqüentemente, o balanço energético negativo são fatores decisivos para a promoção da perda de peso (JENSEN et al., 2014; RYAN; KAHAN, 2018).

Conforme proposto nas diretrizes brasileiras para tratamento da obesidade, o planejamento alimentar deve ser individualizado, levando em consideração o estado de saúde e as preferências do paciente a fim de garantir maior aderência, mantendo-se *déficit* energético de 500 a 1.000 kcal/dia e a adequação de nutrientes (20% a 30% de lipídios, 55% a 60% de carboidratos e 15% a 20% de proteínas, e aporte adequado de vitaminas e minerais) (ABESO, 2016).

Quanto à oferta de proteínas, o nutricionista deve estar ciente que a estimativa das necessidades individuais baseada na massa corporal (0,8 g de proteínas/kg/dia) pode levar a um plano alimentar hiperproteico (> 25% do VET), embora esta não seja a meta principal. Portanto, a determinação do conteúdo de proteínas em porcentagem do VET pode ser mais apropriada.

Em relação às dietas com alto teor de proteína, estudos demonstram desfechos positivos em obesos, especialmente nos que possuem DM2 (CLIFTON, 2012) e dislipidemias (MAKRIS; FOSTER, 2011). Há dados que indicam maior adesão à dieta, redução da massa gorda, das concentrações de triglicerídeos, da pressão arterial (MAKRIS; FOSTER, 2011), da glicose sérica e melhora da hemoglobina glicada (CLIFTON, 2012). O teor de proteínas se mostrou variável nos estudos: 1,6g / kg / dia (MAKRIS; FOSTER, 2011) e 1 a 2g/kg/dia (WESTERTERP-PLANTENGA; LEMMENS; WESTERTERP, 2012).

Os resultados apontam que uma dieta normo a hiperproteica pode aumentar a saciedade e auxiliar na promoção da perda de peso. Contudo, não foi esclarecido nesses estudos se a redução do peso corporal e melhora do perfil metabólico estão relacionadas à proteína em si, ao aumento dos lipídios poli-insaturados ou ao maior consumo de fibras (CLIFTON, 2012).

As dietas pobres em carboidrato, por sua vez, não têm uma definição estabelecida pela *Food and Drug Administration* (FDA). Na maioria dos trabalhos científicos são ofertados de 20 a 50g de carboidratos por dia, o equivalente a aproximadamente 10% das calorias totais diárias (MAKRIS; FOSTER, 2011). Estudos demonstram que tais dietas são de difícil adesão e há poucas evidências da sua segurança em longo prazo (MAKRIS; FOSTER, 2011; ROLLAND et al., 2009). Autores sugerem

que são eficazes no controle do peso corporal porque são relativamente ricas em proteína (WESTERTERP-PLANTENGA; LEMMENS; WESTERTERP, 2012).

Em relação aos lipídios, alguns autores preconizam de 20 a 35% do VET, além da redução da ingestão de colesterol, gorduras saturadas e trans. Dietas com menor teor de lipídios (20% do VET) têm se mostrado eficazes na redução e no controle de peso em curto e longo prazo, desde que haja boa adesão (MAKRIS; FOSTER, 2011; RYAN; KAHAN, 2018). Importante ressaltar que dietas com oferta muito reduzida de lipídios podem de lipídios pode ocasionar, em longo prazo, deficiência de ácidos graxos essenciais.

Não é apenas a distribuição de macronutrientes que deve ser considerada durante a elaboração do planejamento alimentar do indivíduo obeso. Tão importante quanto atingir as recomendações totais de carboidratos e lipídios é assegurar sua qualidade, uma vez que dietas com maior proporção de carboidratos complexos e lipídios insaturados podem influenciar a saciedade e o controle metabólico do indivíduo. No entanto, essa questão fundamental não é abordada nos guias para tratamento da obesidade. Semelhantemente, os documentos de referência não destacam os possíveis efeitos benéficos da oferta adequada de fibras dietéticas.

Nos últimos anos, estudos têm buscado avaliar os efeitos da qualidade dos lipídios dietéticos no tratamento da obesidade, porém, os resultados ainda são controversos.

Pesquisas apontam que os ácidos graxos podem influenciar o balanço entre ingestão e gasto energético atuando em diferentes frentes relacionadas à adipogênese, como por exemplo, o gasto energético de repouso, a termogênese induzida pela dieta, a oxidação de substratos e a saciedade, e ainda reduzir a massa corporal e/ou a deposição de gorduras no tecido adiposo (PIERS et al., 2003; CASAS-AGUSTENCH et al., 2009; QUEIROZ et al., 2009; MUNRO; GARG, 2012). Dados mostram que os ácidos graxos insaturados podem favorecer o controle de complicações associadas à obesidade como resistência à insulina, dislipidemias e síntese aumentada de marcadores inflamatórios pelo tecido adiposo (RAMEL et al., 2008; ITARIU et al., 2012; URPI-SARDA et al., 2012).

Em função desses achados, nos últimos anos, as recomendações nutricionais práticas em relação ao consumo de lipídios deixaram de ser restritivas e passaram a ter caráter mais qualitativo. Como não existem recomendações de lipídios específicas para o tratamento da obesidade, podem ser utilizados os valores propostos pela *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO, 2010), pelo *Institute of Medicine* (IOM, 2005) e outros documentos técnicos mais recentes como a I Diretriz sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular (SANTOS et al., 2013). No quadro 1 estão sintetizadas tais recomendações.

A alta prevalência de desnutrição em indivíduos

Quadro 1: Recomendações dietéticas para lipídios totais e frações

	FAO (2010)	IOM (2005)	Santos et al. (2013)
Lipídios totais	20 a 35% VET	20 a 35% VET	-
AGS	< 10% VET	-	< 7% VET
AGPI	6 a 11% VET	-	-
AGPI n-3	0,5 a 2% VET	0,6 a 1,2% VET	-
AGPI n-6	2,5 a 9% VET	5 a 10% VET	5 a 10% VET
EPA + DHA	0,250 a 2 g	-	-
AG Trans	< 1% VET	-	< 1% VET
AGMI	15 a 20% VET*	-	-

VET: valor energético total; AG: ácidos graxos; AGS: ácidos graxos saturados; AGPI: ácidos graxos poli-insaturados; AGPI n-3: ácidos graxos poli-insaturados ômega-3; AGPI n-6: ácidos graxos poli-insaturados ômega-6; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; AGMI: ácidos graxos monoinsaturados.

* Lipídios totais (% VET) - AGS (% VET) - AGPI (% VET) - AG Trans (% VET)

com excesso de peso e obesidade é demonstrada na literatura científica (KAIDAR-PERSON et al., 2008; WOLF et al., 2015). As causas apresentadas são multifatoriais e incluem dieta de baixo valor nutricional (ROUST; DIBAISE, 2017) e aumento da adiposidade corporal, que influencia o armazenamento e a biodisponibilidade de alguns nutrientes, especialmente vitaminas lipossolúveis e antioxidantes (LIMA et al., 2013). Estudiosos destacam que as principais deficiências de micronutrientes verificadas nessa população são cálcio, vitaminas A, D (ROUST; DIBAISE, 2017), C, B12 (THOMAS-VALDÉS et al., 2016), tiamina, ferro, betacaroteno (WOLF et al., 2015), ácido fólico (FRAME-PETERSON et al., 2017; KRZIZEK et al., 2017), selênio e zinco (LIMA et al., 2013).

Mais estudos são necessários para avaliar se a deficiência de vitaminas é causa ou consequência do excesso de tecido adiposo (THOMAS-VALDÉS et al., 2016). É consenso que o rastreamento da deficiência de micronutrientes e tratamento precoce por meio de atendimento individualizado são importantes para prevenir futuras complicações (FRAME-PETERSON et al., 2017; ROUST; DIBAISE, 2017; RYAN; KAHAN, 2018). As diretrizes que tratam do manejo dietético na obesidade não são mandatórias e devem ser interpretadas com base no julgamento clínico (RYAN; KAHAN, 2018).

A insuficiência múltipla de vitaminas e minerais descrita acima também acomete candidatos à cirurgia bariátrica, visto que em sua maioria possuem obesidade mórbida (KRZIZEK et al., 2017; LIMA et al., 2013; WOLF et al., 2015). Há concordância científica de que a avaliação do estado pré-operatório é primordial para auxiliar na suplementação antes e após a cirurgia bariátrica e evitar maiores complicações no período pós-operatório (ROUST; DIBAISE, 2017; WOLF et al., 2015).

Em relação à problemática apresentada, a solução não é o consumo excessivo de suplementos vitamínicos e minerais, e sim educação nutricional e mudanças no estilo de vida (KAIDAR-PERSON et al., 2008).

Acima de tudo é dever do nutricionista buscar motivar

o indivíduo a realizar práticas alimentares adequadas e saudáveis conforme recomendações do Guia Alimentar para a População Brasileira: dar preferência a alimentos *in natura* e minimamente processados, priorizando os de origem vegetal; limitar o consumo de alimentos processados; utilizar ingredientes culinários com moderação (óleos, gorduras, sal e açúcar); e evitar o consumo de ultraprocessados. Aspectos relacionados ao comportamento alimentar também devem ser trabalhados junto ao paciente: comer com regularidade e atenção; comer em ambientes apropriados; comer em companhia e compartilhar habilidades culinárias (BRASIL, 2014).

Um dos principais desafios do tratamento da obesidade é assegurar a manutenção da massa corporal em longo prazo. De modo geral, pacientes obesos perdem peso quando mantidos em dieta hipocalórica, entretanto, são incapazes de manter o peso corporal em longo prazo. Cerca de 50% dos obesos recuperam o peso pré-tratamento em um ano e apenas 11% são capazes de manter a perda de 5 kg ou mais (ABESO, 2016).

Programas de intervenção no estilo de vida podem favorecer a perda e manutenção do peso perdido. Os principais componentes de intervenções efetivas incluem: prescrição dietética com redução calórica moderada; aumento da atividade física; e o uso de estratégias comportamentais para facilitar a aderência à dieta e exercícios físicos (JENSEN et al., 2014).

Minimamente deve-se buscar a associação da intervenção nutricional com a prática regular de atividades físicas orientada por um educador físico. O tratamento dietético é mais bem sucedido quando aliado a um programa de modificação comportamental que envolva aumento do gasto energético, promovendo maior balanço energético negativo.

Ademais, é importante lembrar que para o sucesso do tratamento dietético, devem-se manter mudanças na alimentação portoda a vida, portanto, dietas muito restritivas

não são sustentáveis, embora possam ser usadas por um período limitado de tempo. Um planejamento alimentar mais flexível, que considere as preferências alimentares, o aspecto financeiro e o estilo de vida do paciente, e que objetive acima de tudo a reeducação alimentar e nutricional, geralmente obtém mais sucesso em curto e longo prazo. O contato frequente entre o nutricionista e o paciente também pode contribuir fortemente para a perda e a manutenção do peso perdido (ABESO, 2016).

CONCLUSÃO

O planejamento alimentar do paciente obeso deve ser individualizado, levando em consideração seu estado de saúde e preferências individuais a fim de garantir maior aderência, mantendo-se déficit energético que favoreça a perda de peso e adequação de nutrientes não só do ponto de vista quantitativo, mas, principalmente, prezando pela qualidade da alimentação.

É importante lembrar que para o sucesso do tratamento dietético, devem-se manter mudanças na alimentação por toda a vida, portanto, dietas muito restritivas não são sustentáveis, embora possam ser usadas por um período limitado de tempo. Um planejamento alimentar mais flexível, que considere as preferências alimentares, o aspecto financeiro e o estilo de vida do paciente, e que objetive acima de tudo a reeducação alimentar e nutricional, geralmente obtém mais sucesso em curto e longo prazo. O contato frequente entre o nutricionista e o paciente também pode contribuir fortemente para a perda e a manutenção do peso perdido.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

REFERÊNCIAS

AIGNER, E.; FELDMAN, A.; DATZ, C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. **Nutrients**, v. 6, n. 9, p. 3587-3600, 2014.

AFSHIN, A. et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. **New England Journal of Medicine**. v.317, n.1, p.1-15, jul. 2017.

ABESO. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fcc403e5da.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia alimentar para a população brasileira** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 156 p.: il.

CASAS-AGUSTENCH, P. et al. Acute effects of three high-fat meals with different fat saturations on energy expenditure, substrate oxidation and satiety. **Clinical Nutrition**, v. 28, p. 39-45, feb. 2009.

CLIFTON, P. Effects of a high protein diet on body weight and comorbidities associated with obesity. **British Journal of Nutrition**, v. 108, 2012.

COUTINHO, W. et al. Consenso latino-americano de obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.43, n.1, p.21-67, feb. 1999.

FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. **Fats and fatty acids in human nutrition**. Report of an expert consultation. Rome: FAO, 2010. 189 p. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/fatsandfattyacids_humannutrition/en/.

FRAME-PETERSON, L. A. et al. Nutrient deficiencies are common prior to bariatric surgery. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, n. 4, p. 463-469, 2017.

FRUH, S.M. Obesity: risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**. v.29, n.1, p.3-14, oct. 2017.

FUKUNAKA, A.; FUJITANI, Y. Role of zinc homeostasis in the pathogenesis of diabetes and obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 2, 2018.

GARDNER, C. D. et al. Weight loss on low-fat vs. low-carbohydrate diets by insulin resistance status among overweight adults and adults with obesity: a randomized pilot trial. **Obesity**, v. 24, n. 1, p. 79-86, 2016.

ITARIU, B. K. et al. Long-chain n-3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 96, n. 5, p. 1137-1149, nov. 2012.

IOM. Institute of Medicine. **Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients)**. The National Whashington, D. C.: Academies Press, 2005. Disponível em: https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/energy_full_report.pdf

JENSEN, M.D. et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 63, n. 25, p. 2985-3023, jul. 2014.

KAIDAR-PERSON, O. et al. Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: a new form of malnutrition? **Obesity Surgery**, v. 18, n. 8, p. 1028-1034, 2008.

- KRZIZEK, E. C. et al. Prevalence of micronutrient deficiency in patients with morbid obesity before bariatric surgery. **Obesity Surgery**, v. 28, n. 3, p. 643-648, 2017.
- LEÃO, A.L.M.; SANTOS, L.C. Consumo de micronutrientes e excesso de peso: existe relação? **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.15, n.1, p.85-95, mar. 2012.
- LIMA, K.V.G. et al. Micronutrient deficiencies in the pre-bariatric surgery. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v.26, n.1, p.63-66, dec. 2013.
- LU, M. et al. Effects of low-fat compared with high-fat diet on cardiometabolic indicators in people with overweight and obesity without overt metabolic disturbance: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **British Journal of Nutrition**, v. 119, 2018.
- MAGKOS, F. et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. **Cell Metabolism**, v.23, n.4, p.591-601, apr. 2016.
- MAKRIS, A.; FOSTER, G. D. Dietary approaches to the treatment of obesity. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 34, n. 4, p. 813-827, 2011.
- MARRA, M. et al. Prediction and evaluation of resting energy expenditure in a large group of obese outpatients. **International Journal of Obesity (London)**, v.41, n.5, p.697-705, May.2017.
- MUNRO, I. A.; GARG, M. L. Dietary supplementation with n-3 PUFA does not promote weight loss when combined with a very-low-energy diet. **British Journal of Nutrition**, v. 108, p. 1466-1474, oct. 2012.
- PIERS, L. S. et al. Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men. **British Journal of Nutrition**, v. 90, n. 3, p. 717-727, sep. 2003.
- QUEIROZ, J.C.F. et al. Controle da adipogênese por ácidos graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.53, n.5, p.582-594, jul. 2009.
- RAMEL, A. et al. Beneficial effects of long-chain n-3 fatty acids included in an energy-restricted diet on insulin resistance in overweight and obese European young adults. **Diabetology**, v. 51, n. 7, p. 1261-1268, jul. 2008.
- ROLLAND, C. et al. Randomized clinical trial of standard dietary treatment versus a low-carbohydrate/high-protein diet or the Lighter Life Programme in the management of obesity. **Journal of Diabetes**, v. 1, p. 207-217, 2009.
- ROSADO, E.L. et al. Effectiveness of prediction equations in estimating energy expenditure sample of Brazilian and Spanish women with excess body weight. **Nutricion Hospitalaria**, v.29, n.3, p. 513-518, mar. 2014.
- ROUST, L. R.; DIBAISE, J. K. Nutrient deficiencies prior to bariatric surgery. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 20, n. 2, 2017.
- RYAN, D. H.; KAHAN, S. Guideline recommendations for obesity management. **Medical Clinics of North America**, v. 102, n. 1, p. 49-63, 2018.
- SANTOS, R. D. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 1, supl. 3, p. 1-40, jan. 2013.
- SCHUSDZIARRA, V. et al. Accuracy of resting energy expenditure calculations in unselected overweight and obese patients. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v.65, n. 4, p. 299-309, out. 2014.
- VALENTINO, D.; SRIRAM, K.; SHANKAR, P. Update on micronutrients in bariatric surgery. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**. v.14, n.6, p.635-641, nov.2011.
- VIA, M.A.; MECHANICK, J.I. Nutritional and Micronutrient Care of Bariatric Surgery Patients: Current Evidence Update. **Current Obesity Reports**. v.6, n.3, p.286-296, set. 2017.
- THOMAS-VALDÉS, S. et al. Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 15, p. 3332-3343, 2016.
- TULLOCH, A.J. et al. Neural responses to macronutrients: hedonic and homeostatic mechanisms. **Gastroenterology**, v.48, n.6, p.1205-1218, may. 2015.
- URPI-SARDA, M. et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. **Pharmacological Research**, v. 65, n. 6, p. 577-583, jun. 2012.
- VAN DER KLAUW, A.A. et al. High protein intake stimulates postprandial GLP1 and PYY release. **Obesity (Silver Spring)**, v.21, n.8, p.1602-1607, aug. 2013.
- WADDEN, T.A. et al. Look AHEAD research group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. **Obesity (Silver Spring)**, v.22, n.1, p.5-13, jan. 2014.
- WESTERTERP-PLANTENGA, M. S.; LEMMENS, S. G.; WESTERTERP, K. R. Dietary protein – its role in satiety, energetics, weight loss and health. **British Journal of Nutrition**, v. 108, 2012.
- WHO. World Health Organization. **Obesity and overweight**. Feb. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- WITJAKSONO, F. et al. Comparison of low calorie high protein and low calorie standard protein diet on waist circumference of adults with visceral obesity and weight cycling. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 674, 2018.

WOLF, E. et al. Preoperative micronutrient status in morbidly obese patients before undergoing bariatric surgery: results of a cross-sectional study. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 11, n. 5, p. 1157-1163, sep./oct. 2015.

YUMUK, V. et al. Obesity management task force of the European association for the study of obesity. European guidelines for obesity management in adults. **Obesity Facts**, v.8, n.6, p.402-424, dec. 2015.

Medicina

A Faculdade de Medicina da UFJF concluiu a construção de uma nova unidade, com ampla e moderna estrutura, para melhor acomodar seus alunos e oferecer novos recursos que beneficiem o aprendizado.

Desde os primeiros períodos do curso, através do seu processo de formação, permite que seus alunos exerçam atividades junto à comunidade, no Hospital Universitário e nas Unidades Básicas de Saúde da Prefeitura Municipal de Juiz de Fora e em várias cidades da Zona da Mata Mineira, com enfoque especial para a saúde pública, consolidando o Sistema Único de Saúde.

O Programa de Pós-Graduação em Saúde (PPoS) - Mestrado e Doutorado, é uma iniciativa da Faculdade de Medicina e está estruturado nos Núcleos de Pesquisa (NPs) multidisciplinares, onde são desenvolvidas investigações científicas referentes aos problemas da Saúde Brasileira no âmbito da UFJF.

A criação do Núcleo de Apoio Pedagógico, em 2002, tem permitido uma capacitação docente com a implementação de novos métodos pedagógicos e o desenvolvimento de ações na educação continuada e permanente dos médicos.

mkt@coresolucoes.com.br



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Campus Universitário – Faculdade de Medicina

Bairro Martelos – Juiz de Fora – MG CEP: 36036-300

E-mail: direcao.medicina@ufff.edu.br

Site: www.medicina.ufff.br

Telefone: (32) 2102-3845

Bruno Geloneze¹

¹Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes - LIMED, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

✉ **Bruno Geloneze**
Rua Carlos Chagas, 420
Cidade Universitária, Zeferino Vaz
CEP: 13083-878
Campinas - SP
📧 bgeloneze@terra.com.br

Submetido: 19/12/2018
Aceito: 16/01/2019

RESUMO

A prevalência de obesidade e suas co-morbidades vem crescendo rapidamente no Brasil e no mundo, constituindo uma verdadeira pandemia com impactos sócio-econômicos importantes. O desenvolvimento de tratamentos efetivos na perda sustentada de peso, e com perfil de segurança adequado vem sendo buscado visando reduzir a obesidade e sua morbimortalidade. Com o recente advento de terapias baseadas em hormônios gastro-intestinais aliado à perspectiva futura de modulação segura da termogênese através da ativação do tecido adiposo marrom poderá ser possível ter um tratamento médico seguro e efetivo para a obesidade.

Palavras-chave: obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica, tecido adiposo marrom, hipotálamo

ABSTRACT

The prevalence of obesity and its comorbidities has been growing rapidly in Brazil and the world, constituting a true pandemic with important socio-economic impacts. The development of effective treatments for sustained weight loss and adequate safety profile has been sought to reduce obesity and its morbidity and mortality. With the recent advent of gastrointestinal hormone-based therapies coupled with the future prospect of safe modulation of thermogenesis through the activation of brown adipose tissue it may be possible to have safe and effective medical treatment for obesity.

Keywords: obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, brown adipose tissue, hypothalamus

INTRODUÇÃO

A prevalência crescente de diabetes e obesidade representa um grave problema de saúde sociedades modernas, incluindo o Brasil. A obesidade é caracterizada por um excesso de gordura corporal resultante de um excesso crônico de ingestão energética em relação ao gasto energético. Na progressão da obesidade, a deposição de lipídios no tecido adiposo pode “ultrapassar” a capacidade de armazenamento dos adipócitos, resultando em concentrações elevadas de triglicerídeos e ácidos graxos circulantes e acumulação inadequada destas gorduras em vários tecidos, dentre os quais o fígado, o pâncreas e o músculo esquelético.

Os depósitos de gordura em tais tecidos ectópicos resultam em alterações funcionais locais com repercussão sistêmica levando à inflamação subclínica crônica, estresse do retículo endoplasmático (ER), disfunção endotelial, resultando em comorbidades clínicas da obesidade, como a resistência à insulina e o diabetes tipo 2 (DM2) (HOTAMILISGIL et al., 1996).

Os primeiros tratamentos desenvolvidos para a perda de peso não alcançaram a expectativa da perda sustentada e segura de peso. De fato, os resultados oscilaram entre perdas significativas ou não de peso, mas acompanhadas de risco intoleráveis de efeitos adversos e potencial de drogadição, tornando tais terapias insustentáveis no longo prazo. Cumpre ressaltar que a obesidade é uma condição crônica e recidivante e demanda um tratamento igualmente crônico e sustentável no longo prazo. No entanto, houve um progresso importante nos últimos anos, e o surgimento de novas terapias. Em particular, o tratamento da obesidade baseado no agonismo do receptor GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) tem demonstrado reduções significativas de peso com um perfil de segurança aceitável. O agonismo GLP-1 tem servido de base para o desenvolvimento de novos fármacos que incorporam a ativação de outras vias hormonais importantes, tais quais: GIP (glucose insulinotropic polypeptide), FGF-21 (fibroblast growth factor 21), glucagon, entre outros; visando amplificar a potência de perda sustentada de peso. Vários componentes multiagonistas unimoleculares há pelo menos 10 anos (DAY et al., 2009).

Nesta revisão, apresentamos as conquistas e as decepções na moderna farmacologia para perda de peso e discutimos o surgimento destes multiagonistas unimoleculares como um caminho promissor para uma nova era do tratamento da obesidade.

REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

Tratamento da Obesidade: Aprendendo com Erros (muitos) e Acertos (poucos) do Passado

A farmacologia moderna para perda de peso começa perto do final do século XIX, onde a crescente

industrialização, urbanização e mudança no estilo de vida impulsionou a demanda por medicamentos para controlar o peso corporal. Os médicos estavam engajados para satisfazer uma geração que estava ansiosa para obter uma pílula que pudesse “derreter” a massa gorda dentro de pouco tempo segundo relatos da primeira metade do século XX (RODGERS et al., 2012; ADAN, 2013). Numa visão geral, os medicamentos foram usados até recentemente visando modular o sistema nervoso central para o controle da fome e da saciedade, redução da absorção de nutrientes ou aumento do gasto calórico. Num olhar retrospectivo, podemos afirmar que a procura de drogas anti-obesidade não foi cuidadosa e desrespeitou preceitos éticos e científicos, além de ter sido utilizado primariamente para fins estéticos em várias situações, e não para o controle e melhora das comorbidades, como atualmente se propõe.

Hormônios da Tireóide

A glândula tireóide é conhecida há séculos por sua capacidade de aumentar a taxa metabólica. Existem relatos clínicos datados da década de 1890 na redução de peso a partir da utilização de extratos de tireóide derivados de ovelhas (MCCONE, 1897). Devido à sua capacidade de reduzir o peso corporal e melhorar o lipídio metabolismo, hormônio da tireóide também se tornou um dos principais componentes ativos das famosas pílulas arco-íris (do inglês, Rainbow Pills) nos anos 1960 nos EUA, cuja versão brasileira continha além do T3, também diuréticos, laxantes e anorexígenos de ação central. Contudo, o potencial farmacológico T3 é restrito por efeitos adversos, predominantemente de natureza cardiovascular, com risco de hipertensão, arritmias cardíacas e morte súbita. No entanto, a ação hepática do T3 para melhorar o metabolismo lipídico faz deste hormônio – ou seus análogos – a base para o desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento de dislipidemias (FINAN et al., 2016a).

Dinitrofenol

Durante a Primeira Guerra Mundial, o 2,4-dinitrofenol (DNP) foi uma substância usada na fabricação de explosivos (PERKINS, 1919). O DNP também era comumente usado como um corante, preservação da madeira, desenvolvimento fotográfico e como um herbicida (HARPER et al., 2001; GRUNDLINGH et al., 2011). Uma overdose de DNP resulta em superaquecimento, febre, e, eventualmente, a morte (PERKINS, 1919; TAINTER et al., 1934). Em 1933, pesquisadores da Universidade de Stanford publicou o primeiro relatório clínico sobre o emagrecimento com o uso de DNP (TAINTER et al., 1933). A administração em dose diária entre 3 e 5 mg / kg, resultava na perda de peso relatada de 1,5 kg por semana. O efeito

farmacológico era resultado da capacidade do DNP de aumentar a taxa metabólica através de desacoplamento mitocondrial, favorecendo a produção de calor sobre a síntese de ATP (CUTTING et al., 1933; TAINTER et al., 1935). Quando usado em uma dose de 300 mg / d, perda de peso induzida por DNP parecia ser bem tolerada, segundo critérios da época, e associado a um aumento na taxa metabólica de 50% (TAINTER et al., 1933, 1934; DUNLOP, 1934). Na sequência da sua perda de peso em 1933, o interesse no DNP foi muito grande. Só em 1934, a Stanford Clinics forneceu mais de 1.200.000 cápsulas DNP aos médicos ou diretamente aos pacientes (TAINTER et al., 1934). Os efeitos adversos clássicos do DNP incluem hipertermia, taquicardia, diaforese, taquiplnéia, náusea e vômito (GRUNDLINGH et al., 2011). Além disso, relatos de efeitos adversos no fígado, coração, musculares e frequentes cataratas e cegueira (MACBRYDE e TAUSSIG, 1935) levou o FDA em 1935 a afirmar que "o tratamento de uma condição crônica leve como a obesidade com agente tóxico capaz de induzir lesões graves e morte parece injustificado" (COLMAN, 2007). O uso de DNP não desapareceu completamente apesar da proibição em 1938. Em 1981, um médico USA reiniciou a comercialização do DNP distribuindo pílulas dietéticas manipuladas com DNP, como terapia intracelular de hipertermia em sua clínica particular de perda de peso (KURT et al., 1986; GRUNDLINGH et al., 2011). Apesar dessa história duvidosa, o DNP continua sendo uma substância de droga ilegal empregada por fisiculturistas que descuidados ou mal orientados em arriscam sua saúde para derreter a gordura.

Anfetaminas

Na década de 1940, as anfetaminas ganhou rápida popularidade, em virtude do efeito potente de supressão do apetite, e o FDA aprovou o uso da metanfetamina desoxifedrina para o tratamento da obesidade em 1947 (COLMAN, 2005). A supressão do apetite da metanfetamina reside na sua capacidade de estimular a síntese e liberação de catecolaminas, especialmente dopamina, em terminais nervosos do SNC. Isso leva a um aumento taxa metabólica e estimulação de circuitos anorexigêncios hipotalâmicos anoréxicos. (HEISLER et al., 2002; GARFIELD e HEISLER, 2009; KUO et al.; 2012; JONES E BLOOM, 2015). Com sua crescente utilização observou-se o seu grave efeito de adição. O uso de desoxiefredrina para redução do peso corporal não era a finalidade inicialmente pretendida. De fato, o seu uso visava o tratamento da narcolepsia, da depressão, da síndrome de Parkinson pós-encefálica, do alcoolismo, da arteriosclerose cerebral e da febre do feno (COLMAN, 2005). O potencial viciante e o abuso da desoxiefredrina dificultou seu uso farmacológico para tratar obesidade e inspirou empresas farmacêuticas para desenvolver análogos químicos para manter o efeito

anoréxico, mas com muito menos problemas de segurança. Até 1960, vários derivados de anfetaminas, tais como: fenmetrazina, fendimetrazina, dietilpropiona, fentermina e benzafetamina, foram registradas pelo FDA para uso como um complemento ao estilo de vida mudança no tratamento da obesidade (COLMAN, 2005). Tal qual outras anfetaminas, os congêneres atuam como simpatomiméticos para estimular a liberação de monoaminas, especialmente dopamina e / ou norepinefrina no SNC. O suposto potencial aditivo reduzido nos derivados continuou sendo reconhecido (GOTESTAM e ANDERSSON, 1975). Uma grande meta-análise compreendendo mais de 200 estudos e mais de 10.000 indivíduos concluíram que os derivados de anfetaminas, embora estatisticamente significativos na redução do peso corporal, são apenas marginalmente mais eficazes em relação ao tratamento com placebo (COLMAN, 2005). Além disso, a relevância dessa pequena diferença estatística é desprezível em face da pouca relevância clínica em face dos efeitos adversos. No ano de 2011, o Brasil, diferente dos EUA, conseguiu banir a fabricação e comercialização desses agentes. Nos EUA, alguns derivados de anfetaminas ainda permanecem aprovados não apenas para uso isolado, como em combinações com outras drogas, que discutiremos mais adiante, ressaltando a sua improvável, e igualmente desnecessária, aprovação no Brasil.

Serotoninérgicos

1. Fenfluramina. A partir das restrições houve uma atenuação no interesse clínico do uso de anfetaminas e seus derivados para tratar a obesidade durante a década de na década de 1960. O interesse pelas anfetaminas foi subitamente reativado em 1973 quando o primeiro serotoninérgico, a fenfluramina, recebeu aprovação para o tratamento de obesidade. A fenfluramina promove a sua ação anoréctica através da estimulação a liberação de serotonina (5HT) dos neurônios do SNC, e ao mesmo tempo inibe a sua recaptação axonal (COSTA et al., 1971; GARATTINI et al., 1986).

2. Fentermina-Fenfluramina. Em 1992, o interesse no uso de fenfluramina para diminuir o peso corporal foi promovido por um estudo clínico mostrando redução peso corporal quando administrado como adjuvante de fentermina (WEINTRAUB et al., 1992a). Os pacientes tratados com fentermina-fenfluramina (também conhecida como fen-fen) perderam uma média de 14,2% do peso em relação a 4,6% nos controles tratados com placebo (WEINTRAUB et al., 1992a).

3. Dexfenfluramina. Quando a dexfenfluramina é administrada numa dose de 15 mg duas vezes ao dia, a perda de peso era de 3-6 kg subtraída pela perda com placebo, dependendo da duração do tratamento (FINER et al., 1988; HOLDAWAY et al., 1995). No entanto, logo após a dexfenfluramina ser aprovada em 1996 pelo FDA, surgiram relatos clínicos que ligavam, ambas, fenfluramina e dexfenfluramina com o desenvolvimento de hipertensão

pulmonar doença cardíaca valvular (CANNISTRA et al., 1997; CDC, 1997; CONNOLLY et al., 1997). O aumento da prevalência de regurgitação valvular associada ao uso de dexfenfluramina desaparecia entre 3 a 5 meses após a descontinuação tratamento (WEISSMAN et al., 1999), mas apesar disso, o fabricante voluntariamente descontinuou a comercialização de fenfluramina e da dexfenfluramina em 1997 (WEISSMAN et al., 1998).

4. Sibutramina. Em 1997, o mesmo ano em que fenfluramina e dexfenfluramina foram removidas do mercado, o FDA aprovou a sibutramina, um inibidor da receptação de serotonina e de norepinefrina, para o tratamento da obesidade. Em contraste com outras substâncias inibidoras da receptação de monoaminas, a sibutramina tem pequena relevância como droga antidepressiva (BELLO e LIANG, 2011), mas reduz o peso corporal através da inibição da ingestão de alimentos e estimulação do gasto energético (HEAL et al., 1998; ASTRUP, 2010). A perda de peso induzida pela sibutramina é acompanhada por melhorias na glicemia, triglicérides e colesterol LDL, bem como na melhora da resistência à insulina (TAMBASCIA, GELONEZE et al, 2003), mas notadamente acarreta um aumento na pressão arterial (FUJIOKA et al., 2000; WOOLTORTON, 2002). Além disso no estudo SCOUT houve um risco aumentado para evento cardiovasculares, tais quais a arritmia cardíaca (WOOLTORTON, 2002; JAMES et al., 2010). A perda de peso relativamente leve alcançada sibutramina, juntamente com um aumento do risco de efeitos adversos levou a FDA em 2010 a retirar sibutramina da distribuição. Levando em consideração que a sibutramina é efetiva, de baixo custo e que o estudo SCOUT foi conduzido em pessoas com alto risco cardiovascular, cuja contra-indicação já era estabelecida, as autoridades brasileiras acertadamente mantêm a comercialização no Brasil.

Combinação de Fentermina e Topiramato (Qsymia). Embora a comercialização de fenfluramina fora descontinuada em 1997 devido a efeitos adversos cardiovasculares, a fentermina, quando usado em conjunto com o topiramato permanece aprovada para o tratamento da obesidade desde 2012. O topiramato nunca foi aprovado para tratar a obesidade, mas quando administrado como adjuvante da fentermina, a perda de peso desta combinação é maior como tratamento apenas com fentermina ou topiramato (ARONNE et al., 2013). Apesar dos resultados positivos na literatura (GARVEY et al., 2012; WINSLOW et al., 2012; ARONNE et al., 2013). Em nossa opinião, parece contra intuitivo que drogas pouco eficazes e com perfil de segurança limitado, possam, em combinação serem utilizadas à luz do conhecimento científico atual.

Inibição da Lipase Intestinal com Orlistate

O orlistate é um inibidor de lipase que limita a disponibilidade de ácidos graxos para absorção, (DRENT et al., 1995). O resultado da má absorção de gordura é um

balanço energético negativo que produz uma perda de peso subtraída por placebo em de 2,6% (DAVIDSON et al., 1999; KHERA et al., 2016). A perda modesta de peso, apesar de associada com melhoras metabólicas (ZELBER-SAGI et al., 2006, LOPES, GELONEZE et al, 2013), ainda está associada com problemas clínicos, tais quais a defecação espontânea, consistência fecal anormais devido à esteatorréia, e também com deficiências em vitaminas lipossolúveis (MELIA et al., 1996; MCDUFFIE et al., 2002). A utilização clínica de orlistate segue ativa, mas cada vez menos frequente.

Lorcaserina

A lorcaserina (Belviq) é um agonista seletivo do receptor serotonina 2C, que tem sido frequentemente referido como de terceira geração à base de 5-HT (BURKE e HEISLER, 2015). Lorcaserina foi demonstrou promover saciedade reduzindo 3,2% do peso corporal subtraído por placebo em adultos com sobrepeso e obesidade (SMITH et al., 2010). O perfil de segurança cardiovascular da lorcaserina foi recentemente publicado, porém existe uma série de eventos adversos relacionados ao SNC, como dor de cabeça, tontura, fadiga e náusea. Tais efeitos colaterais em conjunto com a perda modesta de peso, desencorajam a utilização de lorcaserina na prática clínica.

Rimonabanto

O rimonabanto é um antagonista inverso do receptor canabinóide tipo I (CB1R) que pode reduzir o peso corporal através da modulação dos neurônios relacionados à fome e à saciedade, quanto os circuitos hedônicos da alimentação (COTA et al., 2006). Apesar de um pronunciado efeitos anti-obesidade com perda de peso com placebo-subtração de 2,6 a 6,3 kg (DESPRES et al., 2005; VAN GAAL et al., 2005; PI-SUNYER et al., 2006), o uso clínico de rimonabanto foi descontinuado em 2009 devido a graves efeitos adversos psiquiátrico (Sam et al., 2011). Antes do desenvolvimento clínico ser interrompido, o rimonabanto demonstrava efeitos promissores na melhora do controle glicêmico e diminuição de fatores de risco cardiometabólicos (DESPRES et al., 2005; VAN GAAL et al., 2008) A pesquisa nesse grupo de drogas continua visando desacoplar os benefícios metabólicos dos eventos prejudiciais (SIMON e COTA, 2017). Esperamos que uma nova geração de antagonistas CB1 possa surgir com um novo perfil de segurança.

A era dos peptídeos intestinais no tratamento da obesidade

Liraglutida

A Liraglutida na dose 3,0 mg foi aprovada pela FDA em 2014 para o gerenciamento de peso. A liraglutida mimetiza o hormônio incretínico gastrointestinal, o glucagon-like peptídeo-1, que é liberado em resposta à

ingestão de alimentos (GELONEZE et al., 2017). É também aprovado para o tratamento de diabetes tipo 2 em doses até 1,8 mg. Entre os paciente com obesidade e sem diabetes, verificou-se que 3,0 mg por dia de liraglutida reduz a fome, diminui a ingestão de alimentos e retarda o esvaziamento gástrico. A liraglutida foi submetida a três ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos para eficácia e segurança. Os participantes foram randomizados para receber liraglutida (3,0 mg sc por dia) ou placebo para perda de peso inicial - SCALE (pacientes sem diabetes) (PI-SUNYER et al., 2015) e SCALE Diabetes (pacientes com diabetes), (DAVIES et al, 2015) ou para manutenção do peso após perda ponderal inicial (SCALE Maintenance) (WADDEN et al., 2013). Em todos os estudos os pacientes receberam aconselhamento e seguimento referentes a modificações dietético-comportamentais. A perda de peso, após subtração do grupo que recebeu recomendações para mudanças de estilo de vida mais o placebo injetável, foi de 5,4%, 4,0% e 6,1%, respectivamente, nos testes SCALE, SCALE Diabetes e SCALE Maintenance. As melhoras clínicas foram dependentes da dose com reduções nos fatores de risco cardiovasculares; no entanto, houve um pequeno aumento na frequência cardíaca. Recentemente, resultados de resultados de três anos foram publicados mostraram os benefícios de perda de peso à saúde em termos de redução do risco de diabetes em indivíduos com obesidade e pré-diabetes (LE ROUX et al., 2017). Os efeitos adversos mais comuns incluem náusea, diarreia, constipação e vômitos.

A resposta clínica positiva com liraglutida no sentido de perda de peso com perfil de segurança confortável para pacientes e prescritores fomenta a expectativa positiva no desenvolvimento de novos peptídeos com ação metabólica, cujo representante mais próximo é a semaglutida e, mais adiante, os agonistas duplos GLP-1/glucagon, GLP-1/GIP, GLP-1/FGF-21, além dos agonistas triplos GLP-1/GIP/glucagon.

A nosso ver, a era dos peptídeos decreta o encerramento, ou, no mínimo, uma intensa retração na pesquisa e desenvolvimento de agentes neurotransmissores com ação direta, porém inespecífica no sistema nervoso central, cuja experiência nefasta de um passado recente não precisa ser repetida.

Futuro do tratamento farmacológico da obesidade: uma breve citação das drogas em desenvolvimento

Dentre os medicamentos anti-obesidade em fases de desenvolvimento destacam-se as drogas de ação central: setmelanotida (agonista do receptor MC4R) (CHEN et al., 2015), velniperit (antagonista de neuropeptídeo Y) (YUKIOKA, 2010), a combinação do antidepressivo bupropiona com zonisamida (antiepilético) (GADDE et al., 2010) e novos bloqueadores dos receptores canabinóides tipo 1 (RANDALL et al., 2010).

Na categoria de peptídeos intestinais análogos de hormônios naturais existe a semaglutida (análogo de GLP-

1) (KLUGER, 2018), já aprovada para o tratamento do DM2 e com perdas ponderais potencialmente ainda maiores que a liraglutida que está sendo testada para a obesidade e deverá estar disponível nas formas injetável e oral. Também segue em desenvolvimento a davalintida (análogo da amilina) (MACK et al., 2010).

Seguindo a promissora era dos peptídeos intestinais encontram-se em fases avançadas de desenvolvimento os agonistas unimoleculares de ação dupla agonista dos receptores GLP-1 e glucagon (AMBERY et al., 2018), tri-agonistas GLP-1/GIP/glucagon (FINAN et al., 2015) e a combinação de pramlintide (análogo de PYY) com metreleptina (POWELL et al., 2011).

Citam-se ainda o beloraniba (inibidor da metionina aminopeptidase 2) (KIM et al., 2015), cetilistate (inibidor de lipase) (KOPELMAN et al., 2007), tesofensina (inibidor triplo de receptação de monoaminas) (ASTRUP et al., 2008), fator de crescimento de fibroblastos, FGF-21 (GIRALT et al., 2015), e as vacinas anti-obesidade contra a grelina (ALTABAS et al., 2015), a somatostatina (MONTEIRO, 2014) e o adenovírus-36 (NA et al., 2014).

CONCLUSÃO

O tratamento da obesidade deve ser baseado na percepção de que a obesidade é uma enfermidade crônica, neuroquímica e recidivante. Sendo assim, a combinação de eficácia, sustentabilidade de longo prazo e perfil de segurança de excelência devem nortear a utilização dos medicamentos disponíveis assim como das novas moléculas vindouras. No momento, a liraglutida parece ser a mais completa droga para a obesidade como doença crônica, mas certamente deverá ser superada pelos novos peptídeos de múltiplo agonismo e/ou pela combinação de várias medicações ainda não disponíveis em baixas dosagens para pacientes precisa e individualmente selecionados.

REFERÊNCIAS

- ADAN, R. A. Mechanisms underlying current and future anti-obesity drugs. **Trends Neuroscience**, v. 36, n. 2, p. 133-140, feb. 2013.
- AMBERY, P. et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. **Lancet**, v. 391, n. 10140, p. 2607-2618, jun. 2018.
- ALTABAS, V.; ZJACIC-ROTKVIC, V. Anti-ghrelin antibodies in appetite suppression: recent advances in obesity pharmacotherapy. **Immunotargets. ImmunoTargets and Therapy**, v. 4, p. 123-30, jul. 2015.
- ARONNE, L.J.; WADDEN, T.A.; PETERSON, C. et al. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. **Obesity**, v. 21, n. 11, p. 2163-2171, nov. 2013.

- ASTRUP, A.; MADSBAD, S.; BREUM, L. et al. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 372, n. 9653, p. 1906–13, nov. 2008.
- ASTRUP, A. Drug management of obesity—efficacy versus safety. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 3, p. 288–290, jul. 2010.
- BELLO, N.T.; LIANG, N.C. The use of serotonergic drugs to treat obesity—is there any hope? **Drug design, development and therapy**, v. 5, p. 95–109, feb. 2011.
- BURKE, L.K.; HEISLER, L.K. 5-Hydroxytryptamine medications for the treatment of obesity. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 27, n. 6, p. 389–398, jun. 2015.
- CANNISTRA, L.B.; DAVIS, S.M.; BAUMAN, A.G. Valvular heart disease associated with dexfenfluramine. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 9, p. 636, aug. 1997.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:1061–1066, 1999.
- CHEN, K.Y.; MUNIYAPPA, R.; ABEL, B.S. et al. RM-493, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, increases resting energy expenditure in obese individuals. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100, n. 4, p. 1639–1645, apr. 2015.
- COLMAN, E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. **Annals of Internal Medicine**, v. 143, n. 5, p. 380–385, sep. 2005.
- COLMAN, E. Dinitrophenol and obesity: an early twentieth-century regulatory dilemma. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 48, n. 2, p. 115–117, jul. 2007.
- CONNOLLY, H. M. et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 9, p. 581–588, aug. 1997.
- COSTA, E.; GROPPETTI, A.; REVUELTA, A. Action of fenfluramine on monoamine stores of rat tissues. **British Journal of Pharmacology**, v. 41, n. 1, p. 57–64, jan. 1971.
- COTA, D. et al. Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? **Brain Research Reviews**, v. 51, n. 1, p. 85–107, jun. 2006.
- DAVIES, M.J.; BERGENSTAL, R.; BODE, B. et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE diabetes randomized clinical trial. **JAMA**, v. 314, n. 7, p. 687–699, aug. 2015.
- DAY, J. W. et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. **Nature Chemical Biology**, v. 5, n. 10, p. 749–757, oct. 2009.
- DESPRÉS, J. P.; GOLAY, A.; SJÖSTRÖM, L. Rimobant in Obesity-Lipids Study Group: Effects of rimobant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 20, p. 2121–2134, nov. 2005.
- DRENT, M. L. et al. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 19, n. 4, p. 221–226, apr. 1995.
- DUNLOP, D. M. The use of 2:4 dinitrophenol as a metabolic stimulant. **British Medical Journal**, v. 24, n. 1, p. 524–527, mar. 1934.
- FINAN, B. et al. Chemical hybridization of glucagon and thyroid hormone optimizes therapeutic impact for metabolic disease. **Cell**, v. 167, n. 3, p. 843–857.e14, oct. 2016a.
- FINAN, B., YANG, B., OTTAWAY, N. et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. **Nature Medicine**, v. 21, n. 1, p. 27–36, jan. 2015.
- FINER, N. et al. Effect of 6 months therapy with dexfenfluramine in obese patients: studies in the United Kingdom. **Clinical Neuropharmacology**, v. 11 (Suppl 1), p. S179–S186, 1988.
- FUJIOKA, K. et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Obesity & Metabolism**, v. 2, n. 3, p. 175–187, jun. 2000.
- GADDE, K. M. et al. Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 68, n. 8, p. 1226–1229, aug. 2007.
- GARATTINI, S.; MENNINI, T.; BENDOTTI, C. et al. Neurochemical mechanism of action of drugs which modify feeding via the serotonergic system. **Appetite**, v. 7 (Suppl), p. 15–38, 1986.
- GARVEY, W. T. et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 95, n. 2, p. 297–308, feb. 2012.
- GELONEZE, B.; DE LIMA-JÚNIOR, J.C.; VELLOSO, L.A. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in the Brain-Adipocyte Axis. **Drugs**, v. 77, n. 5, p. 493–503, apr. 2017.
- GIRALT, M.; GAVALDA-NAVARRO, A.; VILLARROYA, F. Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 418, p. 66–73, dec. 2015.
- GÖTESTAM, K.G.; ANDERSSON, B.E. Self-administration of amphetamine analogues in rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 3, n. 2, p. 229–233, mar./apr. 1975.

- GRUNDLINGH, J. et al. 2,4-Dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. **Journal of Medical Toxicology**, v. 7, n. 3, p. 205–212, sep. 2011.
- HARPER, J.A.; DICKINSON, K.; BRAND, M.D. Mitochondrial uncoupling as a target for drug development for the treatment of obesity. **Obesity Reviews**, v. 2, n. 4, p. 255–265, nov. 2011.
- HEAL, D. J. et al. Sibutramine: a novel anti-obesity drug: a review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine. **International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders**, v. 22 (Suppl 1), p. S18–S28, aug. 2009.
- HEISLER, L. K. et al. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. **Science**, v. 297, n. 5581, p. 609–611, jul. 2002.
- HOLDAWAY, I. M. et al. Effect of dexfenfluramine on body weight, blood pressure, insulin resistance and serum cholesterol in obese individuals. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 19, n. 10, p. 749–751, oct. 1995.
- HOTAMISLIGIL, G.S.; PERALDI, P.; BUDAVARI, A. et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. **Science**, v. 271, n. 5249, p. 665–668, feb. 1996.
- JAMES, W. P. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 10, p. 905–917, sep. 2010.
- JONES, B.J.; BLOOM, S.R. The new era of drug therapy for obesity: the evidence and the expectations. **Drugs**, v. 75, n. 9, p. 935–945, jun. 2015.
- KHERA, R. et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 315, n. 22, p. 2424–2434, jun. 2016.
- KIM, D.D.; KRISHNARAJAH, J.; LILLIOJA, S. et al. Efficacy and safety of beloranib for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. **Diabetes Obesity & Metabolism**, v. 17, n. 6, p. 566–572, jun. 2015.
- KLUGER, A.Y.; MCCULLOUGH, P.A. Semaglutide and GLP-1 analogues as weight-loss agents. **Lancet**, v. 392, n. 10148, p. 615–616, aug. 2018.
- KOPELMAN, P. et al. Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: a 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. **International Journal of Obesity**, v. 31, n. 3, p. 494–499, mar. 2007.
- KUO, D. Y. et al. Involvement of neuropeptide Y Y1 receptor in the regulation of amphetamine-mediated appetite suppression. **Neuropharmacology**, v. 63, n. 5, p. 842–850, oct. 2012.
- KURT, T. L. et al. Dinitrophenol in weight loss: the poison center and public health safety. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 28, n. 6, p. 574–575, dec. 1986.
- le ROUX, C. W. et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. **Lancet**, v. 389, n. 10077, p. 1399–1409, apr. 2017.
- LOPES, T.; RIMLAND, C.; GELONEZE, B. et al. A chemometric model applied to fatty acid determination in blood. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 10, p. 1599–1605, 2013.
- MACBRYDE, C. M.; TAUSSIG, B. L. Functional changes in liver, heart and muscle, and loss of dextrose tolerance resulting from dinitrophenol. **JAMA**, v. 6, p. 13–17, 1935.
- MCCONE, J.F. Thyroid extract in obesity, with report of a case. **Pac Rec Med Sur**, v. 12, p. 288–289, 1897.
- McDuffie, J. R. et al. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. **Pharmacotherapy**, v. 22, p. 814–822, 2002.
- MACK, C. M. et al. Davalintide (AC2307), a novel amylinmimetic peptide: enhanced pharmacological properties over native amylin to reduce food intake and body weight. **International Journal of Obesity**, v. 34, p. 385–95, 2010.
- MONTEIRO, M.P. Obesity vaccines. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 10, n. 4, p. 887–895, dec. 2014.
- NA, H.N.; NAM, J.H. Proof-of-concept for a virus-induced obesity vaccine; vaccination against the obesity agent adenovirus 36. **International Journal of Obesity**, v. 38, p. 1470–1474, 2014.
- PERKINS, R.G. A study of munitions intoxications in France. **Public Health Rep**, v. 34, p. 2335, 1919.
- PI-SUNYER, F. X. et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 295, n. 7, p. 761–775, feb. 2006.
- POWELL, A.G.; APOVIAN, C.M.; ARONNE, L.J. New drug targets for the treatment of obesity. **Clinical Pharmacology Therapeutics**, v. 90, n. 1, p. 40–51, jul. 2011.
- RANDALL, P.A.; VEMURI, V.K.; SEGOVIA, K.N. et al. The novel cannabinoid CB1 antagonist AM6545 suppresses food intake and food-reinforced behavior. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 97, n. 1, p. 179–184, 2010.
- RODGERS, R.J.; TSCHÖP, M.H.; WILDING, J.P. Anti-obesity drugs: past, present and future. **Disease Models & Mechanisms**, v. 5, p. 621–626, sep. 2012.
- SIMON, V.; COTA, D. Mechanisms in endocrinology: endocannabinoids and metabolism: past, present and future. **European Journal of Endocrinology**, v. 176, p. R309–R324, 2017.

SMITH, S.R.; WEISSMAN, N.J.; ANDERSON, C.M. et al. Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group Multicenter, placebo controlled trial of lorcaserin for weight management. **New England Journal of Medicine**, v. 363, p. 245–256, 2010.

TAINTER, M.L. Treatment of acute dinitrophenol poisoning. **JAMA**, v. 104, p. 1071–1072, 1935.

TAINTER, M.L.; CUTTING, W.C.; STOCKTON, A.B. Use of dinitrophenol in nutritional disorders: a critical survey of clinical results. **American Journal of Public Health and Nation's Health**, v. 24, n. 10, p. 1045–1053, oct. 1934.

TAINTER, M.L.; STOCKTON, A.B.; CUTTING, W.C. Use of dinitrophenol in obesity and related conditions. **JAMA**, v. 101, p. 1472–1475, 1933.

TAMBASCIA, M. A. et al. Sibutramine enhances insulin sensitivity ameliorating metabolic parameters in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 5, n. 5, p. 338–344, sep. 2003.

VAN GAAL, L. F. et al. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. **Lancet**, v. 365, p. 1389–1397, 2005.

WADDEN, T. A. et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 11, p. 1443–1451, 2013.

WEINTRAUB, M.; SUNDARESAN, P.R.; MADAN, M. et al. Long-term weight control study. I (weeks 0 to 34). The enhancement of behavior modification, caloric restriction, and exercise by fenfluramine plus phentermine versus placebo. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 51, n. 5, p. 586–594, may. 1992.

WEISSMAN, N. J. et al. Sustained-Release Dexfenfluramine Study Group. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. **New England Journal of Medicine**, v. 339, p. 725–732, 1998.

WEISSMAN, N.J.; TIGHE, J.F.; GOTTDIENER, J.S. et al. Prevalence of valvular-regurgitation associated with dexfenfluramine three to five months after discontinuation of treatment. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 34, n. 7, p. 2088–2095, dec. 1999.

WINSLOW, D. H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an oral, extended-release formulation of phentermine/topiramate for the treatment of obstructive sleep apnea in obese adults. **Sleep**, v. 35, n. 11, p. 1529–1539, nov. 2012.

WOOLTORTON, E. Obesity drug sibutramine (meridia): hypertension and cardiac arrhythmias. **Canadian Medical Association Journal**, v. 166, n. 10, p. 1307–1308, may. 2002.

YUKIOKA, H. A potent and selective neuropeptide Y Y5-receptor antagonist, S-2367, as an anti-obesity agent. *Nihon yakurigaku zasshi*. **Folia Pharmacologica Japonica**, v. 136, n. 5, p. 270–274, nov. 2010.

ZELBER-SAGI, S. et al. A double-blind randomized placebo controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Clinical Gastroenterology Hepatology**, v. 4, n. 5, p. 639–644, apr. 2006.

Luciana Angélica da Silva de Jesus^{1,2},
Emanuele Poliana Lawall Gravina^{1,2},
Miguel Nunes Fam Neto^{1,2},
Camila Rohr Coutinho Elmor Miguel^{2,3},
Jussara Ramos Ribeiro^{2,3},
Ana Júlia Machado Talma^{2,3},
Bruno Curty Bergamini²,
Maycon Moura Reboredo^{2,4}

¹ Pós-graduação em Ciências da Reabilitação e Desempenho Físico-Funcional, Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora-MG.

² Núcleo de Pesquisa em Pneumologia e Terapia Intensiva da Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora-MG.

³ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora-MG.

⁴ Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora-MG. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais.

✉ **Luciana de Jesus**
Avenida dos Andradas, Nº 626,
Ap. 403, Centro
CEP: 36036-000
Juiz de Fora, MG
📧 langelica_cniadm@yahoo.com.br

RESUMO

A obesidade está associada a várias complicações e maior risco de mortalidade. A mudança no estilo de vida é uma das intervenções fundamentais para melhora do quadro clínico desses pacientes, sendo a prática de exercícios físicos um dos seus componentes. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre o exercício físico em adultos e idosos com obesidade, descrevendo os principais programas de exercício, a forma adequada de prescrição e os benefícios da sua prática regular. O exercício aeróbico é a modalidade mais indicada para a perda de peso e está associado com maiores benefícios para esses pacientes. Adicionalmente, tem sido preconizado a realização de exercício resistido como terapia complementar. Para alcançar os benefícios da prática regular de exercício físico, a literatura sugere que sejam realizados exercícios aeróbicos de moderada a alta intensidade por no mínimo 150 minutos por semana e quando possível acrescentar o treinamento resistido, 2 a 3 vezes por semana, com carga de 60-70% de uma repetição máxima. Portanto, a prescrição individualizada de exercício físico para pacientes com obesidade representa uma estratégia eficaz para a redução do peso, tratamento e controle dos fatores de risco cardiovasculares, além de promover benefícios na sintomatologia e em outras complicações.

Palavras-chave: obesidade, exercício, adulto

ABSTRACT

Obesity is associated with many complications and higher risk of mortality. Changing the lifestyle is one of the fundamental interventions for improvement of the clinical condition in these patients, being the physical exercise one of the components. The objective of this study was to perform a literature review about physical exercise in adults and the elderly with obesity, describing the main exercise programs, the proper form of prescription and the benefits of its regular practice. Aerobic exercise is the most indicated modality for weight loss and is associated with higher benefits for these patients. Additionally, it has been recommended resistance training as a complementary therapy. To achieve the benefits of the regular practice of physical exercise, the literature suggests the performing of aerobic exercises from moderate to high intensity for at least 150 minutes per week and when possible, the implementation of resistance training, 2 to 3 times a week, with a load of 60-70% of one-repetition maximum. Therefore, individualized prescription of physical exercise for the obese patient represents an effective strategy for weight loss, treatment and control of cardiovascular risk factors, in addition to promotes benefits in the symptoms and other complications.

Keywords: obesity, exercise, adult

Submetido: 07/12/2018
Aceito: 16/01/2019

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica de etiologia complexa e multifatorial, com relevante impacto na saúde pública mundial (ABESO, 2016; ABESO, 2018). No Brasil, o número de pacientes com obesidade tem aumentado nos últimos anos, sendo estimado que mais de 50% da população esteja na faixa de sobrepeso ou obesidade. A Organização Mundial de Saúde estima que em 2025, cerca de 700 milhões de adultos no mundo estejam com obesidade e 2,3 milhões com sobrepeso (ABESO, 2018).

A obesidade é resultado da interação de fatores genéticos, ambientais, emocionais e de estilo de vida afetando vários órgãos e sistemas, o que aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, gástricas, geniturinárias, musculoesqueléticas, entre outras (ABESO, 2016; GARVEY et al., 2016; JENSEN et al., 2013). Essas complicações podem gerar outros comprometimentos, como piora da qualidade de vida, aumento de morbidade e também elevados encargos psicossociais e econômicos (GARVEY et al., 2016; JENSEN et al., 2013).

Nesse contexto, é importante avaliar os fatores de risco e complicações existentes para a tomada de decisões clínicas e terapêuticas, visando melhorar a saúde do paciente por meio da prevenção e tratamento das alterações relacionadas à obesidade (GARVEY et al., 2016). A mudança comportamental ou de estilo de vida é uma das formas mais eficazes de tratamento para a obesidade, uma vez que essa intervenção engloba além do acompanhamento nutricional e o suporte psicológico, a prática regular de exercícios físicos (GARVEY et al., 2016; NHMRC, 2013).

Dessas intervenções, a prática regular de exercícios físicos contribui para o controle do peso corporal e gera vários benefícios, como melhora do nível de aptidão física e prevenção ou tratamento dos fatores de risco e comorbidades (NHMRC, 2013). Portanto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre o exercício físico em adultos e idosos com obesidade, descrevendo os principais programas de exercício, a forma adequada de prescrição e os benefícios da sua prática regular.

REVISÃO DE LITERATURA

A seguir serão abordados os principais tópicos que devem ser considerados quanto à prática de exercícios físicos em obesos.

Avaliações

Com o objetivo de aumentar a segurança da prática de exercícios pelos pacientes com obesidade,

aconselha-se realizar avaliação integral para identificar o grau de obesidade, comorbidades, conhecer o risco apresentado, determinar a prescrição individual do exercício e o monitoramento adequado, devendo abranger entrevista, exame físico e exames complementares (BISCHOFF et al., 2017; HERDY et al., 2014).

Na entrevista, é importante coletar informações sobre a história clínica e possíveis complicações a serem consideradas na prescrição do exercício. A história do ganho de peso, estilo de vida, medicações em uso, situação socioeconômica e motivação para controle de peso devem ser investigadas (ABESO, 2016; BISCHOFF et al., 2017; GARVEY et al., 2016).

No exame físico são destacadas as medidas antropométricas para classificação do grau de obesidade e risco de desenvolvimento de comorbidades. O índice de massa corporal (IMC) é o cálculo mais usado para avaliação da adiposidade corporal, porém não distingue massa gordurosa de massa magra. Por sua vez, a circunferência abdominal reflete melhor a gordura visceral e se relaciona com a gordura corporal total. O IMC $>30\text{kg/m}^2$ e a circunferência abdominal $>88\text{cm}$ em mulheres e $>102\text{cm}$ em homens estão associados com maior incidência de doenças cardiovasculares e mortalidade (ABESO, 2016; NHMRC, 2013). Avaliações de força e funcionalidade, como força de preensão palmar e velocidade de marcha, também podem ser incluídas (BISCHOFF et al., 2017).

Para planejar o exercício e realizar a sua prescrição de forma adequada e segura são indicados os testes de esforço (ergométrico ou ergoespirométrico) a fim de avaliar a capacidade física máxima dos pacientes e fornecer informações para o monitoramento do tratamento. Eles fornecem informações sobre as respostas cardiovasculares e metabólicas durante o exercício, como desempenho alcançado, frequência cardíaca máxima, comportamento eletrocardiográfico e da pressão arterial, limiares anaeróbicos e pico de consumo de oxigênio (VO_2 pico). Entretanto, esses testes apresentam alto custo, necessitam de equipamentos específicos e equipe especializada (ATS, 2002; LÖLLGEN; LEYK, 2018).

Sabe-se que o VO_2 pico e a frequência cardíaca máxima são os parâmetros mais utilizados na prescrição do exercício (ATS, 2002; LÖLLGEN; LEYK, 2018). O VO_2 pico é geralmente normalizado para o peso corporal, no entanto, nos obesos ocorre maior gasto energético durante o exercício, com um consumo de oxigênio maior que o necessário para a carga proposta (DREHER; KABITZ, 2012). Assim, esses pacientes necessitam de maior débito cardíaco e extração de oxigênio nos tecidos comparados aos indivíduos não obesos (AUBERT, 2017). Giannakis et al. (2014) compararam o VO_2 pico alcançado no teste ergoespirométrico com o predito por meio de fórmula e observaram que a

mesma superestimou em 15% o valor atingido no teste ergoespirométrico, sugerindo que a realização do teste é mais adequada para a avaliação da capacidade aeróbica.

Outra forma de avaliar o desempenho físico desses pacientes é com testes de campo, como o teste de caminhada de seis minutos, que é um teste simples, de fácil execução e que ao ser comparado aos resultados do teste cardiopulmonar se mostrou adequado para avaliação da capacidade funcional dessa população. Além disso, pode ser utilizado de forma rotineira na prática clínica para monitorar os resultados de programas de intervenção (THOMMAZO-LUPORINI et al., 2012).

Avaliações a cada três meses possibilitam acompanhar o desempenho do paciente no cumprimento do plano de tratamento e o correto monitoramento (NHMRC, 2013). Adicionalmente, os pacientes devem ser educados quanto a sua autoavaliação, como presença de sintomas, percepção de esforço durante o exercício, bem-estar e limites de risco para o exercício físico (HERDY et al., 2014).

Tipos de exercícios físicos

O exercício físico é a realização de qualquer atividade física que envolva grandes grupos musculares com uma determinada duração, frequência e intensidade. Nesse sentido, atividades como caminhada, corrida, bicicleta ergométrica, treinamento muscular resistido, esportes, entre outras, têm sido estudadas como possíveis formas de exercício para perda e manutenção do peso corporal (SHAW et al., 2006).

Desses, o exercício aeróbico tem sido indicado na literatura com alto grau de recomendação, tanto para perda de peso quanto para melhora de aspectos relacionados ao quadro clínico dos pacientes obesos (GARVEY et al., 2016; HANSEN et al., 2018; JENSEN et al., 2013). Da mesma maneira, o exercício resistido apresenta alto grau de recomendação, sendo prescrito para auxiliar na perda de gordura corporal e preservar e/ou aumentar a massa muscular, uma vez que perdas musculares podem ocorrer devido à dieta hipocalórica (GARVEY et al., 2016; HANSEN et al., 2018). Além disso, contribui para manutenção da capacidade funcional e independência nas atividades de vida diária (NHMRC, 2013). Assim, o objetivo do treinamento deve ser a perda de peso pela redução de gordura e preservação e/ou aumento da massa muscular (GARVEY et al., 2016).

Prescrição dos exercícios físicos

O aumento do gasto energético e incremento de exercícios físicos são fundamentais para a perda de peso corporal, entretanto, não há consenso sobre

qual prescrição de exercício é a mais adequada para a população brasileira (ABESO, 2016). Recomenda-se que tal prática deva ser individualizada e prescrita de acordo com as capacidades e preferências individuais, além de considerar as limitações físicas, a idade, o grau de obesidade, o nível de aptidão física, as comorbidades e o sistema musculoesquelético de seus praticantes (GARVEY et al., 2016; HANSEN et al., 2018; NHMRC, 2013).

Apesar da divergência sobre a prescrição dos exercícios físicos para os pacientes com obesidade, classicamente a intensidade de treinamento do exercício pode ser dividida em leve, moderada e alta (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação da intensidade de treinamento do exercício físico

Leve	Frequência cardíaca < 55% da frequência cardíaca máxima ou taxa de consumo < 40% do VO ₂ pico
Moderada	Frequência cardíaca de 55–69% da frequência cardíaca máxima ou taxa de consumo de 40–59% VO ₂ pico
Alta	Frequência cardíaca > 70% da frequência cardíaca máxima ou taxa de consumo > 60% do VO ₂ pico

Fonte: modificado de SHAW et al., 2006; KEATING et al., 2017.

A literatura recomenda exercício físico aeróbico de intensidade moderada, com aumento progressivo nos volumes de treinamento, a fim de maximizar o gasto calórico e obter perda de peso clinicamente significativa (DONNELLY et al., 2009; GARVEY et al., 2016; HANSEN et al., 2018; NHMRC, 2013). Entretanto, existem evidências que intervenções de alta intensidade produzem maiores perdas do que intervenções de intensidade moderada (JENSEN et al., 2013; TÜRK et al., 2017).

O treinamento de alta intensidade (HIT) é viável e bem tolerável em pacientes com obesidade, além de ser uma alternativa para os programas de exercícios físicos tradicionais (KEATING et al., 2017; TÜRK et al., 2017). Existem vários tipos de HIT, como o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) e o treinamento intervalado de sprint (SIT). O HIIT é definido por breves repetições de exercícios de alta intensidade alternados com períodos de repouso ou de baixa intensidade, com frequência cardíaca entre 80-100% da frequência cardíaca máxima. O SIT é definido como rajadas de esforços supra máximos intercalados com períodos de recuperação (KEATING et al., 2017).

Nesse sentido, uma revisão sistemática com metanálise avaliou a eficácia do HIIT/SIT (80-100% do VO₂ pico) comparado com o treinamento contínuo de

intensidade moderada (40-59% do VO2 pico) na redução da gordura corporal. Nenhum protocolo apresentou redução clinicamente significativa, mostrando que o HIIT/SIT fornece benefícios semelhantes e não superiores ao treinamento contínuo, apesar de uma tendência para maior gasto energético nos protocolos HIIT/SIT (KEATING et al., 2017). Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos (MADJD et al., 2016; TÜRK et al., 2017). Além disso, o treinamento intervalado tem se mostrado um método eficaz para melhorar a aptidão cardiorrespiratória, com melhoras significativas do VO2 pico (KEATING et al., 2017; TÜRK et al., 2017). No entanto, os protocolos SIT são extremamente difíceis e podem não ser tolerados por todos os indivíduos (KEATING et al., 2017).

Apesar do HIIT ser um protocolo seguro, com baixo risco de eventos cardiovasculares agudos em pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome metabólica, entre outras, nos pacientes com obesidade a segurança desse protocolo deve ser melhor investigada (KESSLER; SISSON; SHORT, 2012; ROGNMO et al., 2012). Os estudos que avaliaram a segurança do HIIT na população obesa, apesar de serem ensaios clínicos randomizados, apresentam pequena amostra de participantes, além de importante viés de seleção ao excluírem participantes com comorbidades, como diabetes e problemas cardiovasculares, condições comuns em pacientes obesos (TÜRK et al., 2017). Ainda que estudos relatem que biomarcadores de risco cardiovascular e função endotelial permaneceram inalterados com o HIIT, existem algumas questões que devem ser consideradas sobre o exercício de alta intensidade nos pacientes obesos (SAWYER et al., 2016; TÜRK et al., 2017). Portanto, os protocolos de HIIT/SIT devem ser aplicados com cautela nos pacientes com obesidade, sendo necessários estudos que avaliem a segurança de sua aplicação nessa população.

Existem várias recomendações quanto à duração e frequência dos exercícios físicos para obesos. As principais diretrizes e guidelines apresentam evidências nível A para:

- Prescrição progressiva do volume de exercício com o objetivo final superior a 150 minutos por semana com frequência de 3 a 5 sessões por semana (GARVEY et al., 2016).
- Prescrição de exercício físico aeróbico superior a 150 minutos por semana divididos em 30 minutos em 5 dias da semana (JENSEN et al., 2013).
- Prescrição progressiva do volume de exercício aeróbico superior a 250 minutos por semana até alcançar um nível de exercício físico elevado de forma permanente (HANSEN et al., 2018).

Outras evidências sugerem a prescrição de exercícios de intensidade moderada por aproximadamente 300 minutos por semana ou 150

minutos de atividade de alta intensidade por semana ou 300 minutos de atividade de alta intensidade durante 3 dias na semana (MADJD et al., 2016; NHMRC, 2013). Apesar das discussões sobre a frequência de treinamento, sabe-se que as adaptações fisiológicas e metabólicas associadas à prática de exercício físico são maiores quando realizadas diariamente, entretanto, é possível adaptar os exercícios quanto à intensidade, frequência e duração para que o paciente obtenha os benefícios do treinamento físico mesmo que essa prática não possa ser realizada todos os dias (GARVEY et al., 2016; HANSEN et al., 2018; JENSEN et al., 2013; NHMRC, 2013).

Em relação ao treinamento muscular resistido, é recomendado que os exercícios envolvam grandes grupamentos musculares e sejam realizados de 2 a 3 vezes por semana, com carga entre 60% a 70% de 1 repetição máxima (1RM) em 3 séries de 12 a 15 repetições (GARVEY et al., 2016; HANSEN et al., 2018). Nesse sentido, o Colégio Americano de Medicina Esportiva recomenda que o treinamento muscular para iniciantes seja realizado em 1 a 3 séries, e para pessoas treinadas e atletas em 3 a 6 séries (ACSM, 2009). Em indivíduos não treinados, exercícios com alto volume (maior que três séries) não foram significativamente melhores que baixos volumes de treinamento (TEIXEIRA et al., 2017).

O treinamento resistido deve ser composto por repetições dinâmicas de forma progressiva, com exercícios de ações musculares concêntricas, excêntricas e isométricas. Além disso, devem ser incluídos exercícios unilaterais e bilaterais, de única e múltiplas articulações, sendo mais de um conjunto de exercício por grupo muscular. Recomenda-se que os exercícios sejam realizados com velocidade baixa ou moderada, em intervalos de 2 a 3 minutos para cada série (ACSM, 2009). A Figura 1 sumariza os protocolos de exercícios físicos que podem ser aplicados em obesos.

A realização de aquecimento muscular no período pré-exercício também é recomendada, pois estimula o suprimento sanguíneo local e metabolismo dos tecidos, ativando mecanismos de proteção muscular para danos subsequentes causados pelo treinamento (MCGORM et al., 2018). O aquecimento é constituído de exercícios inicialmente lentos, como o alongamento, com característica progressiva de forma a aumentar a intensidade da atividade, como trote ou outro exercício de maior intensidade. O aquecimento deve envolver tanto os pequenos grupos musculares quanto os grandes grupamentos. Portanto, os componentes de cada sessão de treinamento envolvem: um período de aquecimento de 5 a 10 minutos, seguido do exercício aeróbico, podendo ser acrescentado o exercício resistido, e retorno à calma (redução gradual dos exercícios, alongamentos, técnicas de respiração e repouso), para que os pacientes possam recuperar os parâmetros clínicos (HERDY et al., 2014).

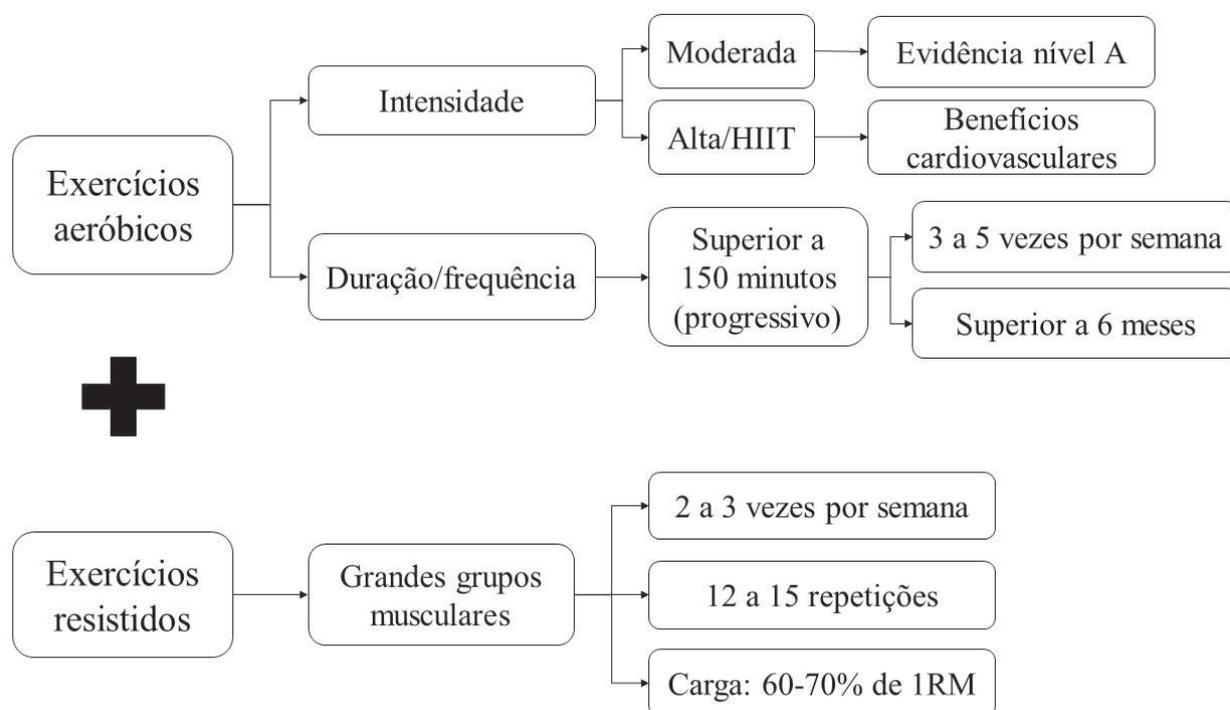


Figura 1: Protocolos de exercícios físicos para adultos e idosos com obesidade

Benefícios do exercício

A mudança no estilo de vida é benéfica à saúde e contribui de maneira significativa para a redução do peso corporal. Uma redução de 5-10% no peso traz benefícios clinicamente relevantes para esses pacientes (FONSECA JUNIOR et al., 2013; GARVEY et al., 2016; GOODPASTER et al., 2010; NHMRC, 2013). A perda de peso precoce é um preditor de sucesso de perda a longo prazo, além disso, contribui para prevenção e tratamento das complicações relacionadas à obesidade adjuvante ao uso das medicações (GARVEY et al., 2016).

Os benefícios da perda de peso corporal são sistêmicos, como diminuição do risco cardiovascular, redução dos níveis pressóricos, melhora do perfil lipídico, diminuição da resistência insulínica, prevenção e controle da diabetes tipo 2, queda da mortalidade por doenças cardiovasculares e por todas as causas, além da redução do tecido adiposo e/ou da circunferência abdominal levando a diminuição de marcadores inflamatórios sistêmicos e maior aptidão física (BATSIS et al., 2017; GARVEY et al., 2016; GOODPASTER et al., 2010; GORYAKIN; SUHLRIE; CECCHINI, 2018; HANSEN et al., 2018 ; NHMRC, 2013).

Adicionalmente, a perda de peso reduz as forças compressivas durante a deambulação, melhoram a sintomatologia e a funcionalidade de pacientes com osteoartrose (GARVEY et al., 2016; NHMRC, 2013). A melhora da função física e a mudança no estilo de vida

também previnem incapacidades com consequente ganho na qualidade de vida, saúde mental e autoestima (BATSIS et al., 2017; GARVEY et al., 2016; HANSEN et al., 2018). A Tabela 2 apresenta as porcentagens mínimas de perda de peso necessárias para gerar benefícios significativos.

Uma revisão da Cochrane mostrou que o exercício aeróbico de alta intensidade foi mais eficaz que o exercício leve ou moderado no efeito sobre a glicemia de jejum, mas todos resultaram em redução da pressão arterial e triglicérides séricos (SHAW et al., 2006). Além disso, o treinamento aeróbico proporcionou redução de tecido adiposo total e abdominal em pacientes obesos, também houve manutenção da massa magra independentemente da intensidade do treinamento. Essas reduções estão associadas às alterações na homeostase da resistência insulínica, insulina de jejum e perfil lipídico (COWAN et al., 2018).

Os exercícios resistidos incrementam o gasto calórico e aumentam as concentrações sanguíneas de HDL (FONSECA JUNIOR et al., 2013; HANSEN et al., 2018). Ainda, ao integrar exercícios resistidos com programas de restrição calórica, a diminuição de massa gorda e preservação da massa livre de gordura são mais eficazes (BATSIS et al., 2017). Para os pacientes com obesidade grave, essa modalidade de treinamento é importante na prevenção da perda de massa magra após rápida redução de peso posterior a cirurgia bariátrica (HANSEN et al., 2018).

Tabela 2: Porcentagem de perda do peso necessária para melhora nas complicações da obesidade

Complicação	Perda de peso	Benefício
Síndrome metabólica	10%	Previne Diabetes Mellitus 2
Pré-diabetes	10%	Previne Diabetes Mellitus 2
Diabetes Mellitus 2	5% a $\geq 15\%$	Reduz hemoglobina glicosilada e o número e/ou dose de medicação
Dislipidemia	5% a $\geq 15\%$	Diminui as triglicérides e aumenta o colesterol High Density Lipoproteins
Hipertensão arterial	5% a $\geq 15\%$	Reduz dos níveis pressóricos e número e/ou dose de medicação
Doença hepática gordurosa não alcoólica	Esteatose $\geq 5\%$	Reduz lipídios intrahepatocelular
	Hepatite por esteatose 10% a 40%	Diminui a inflamação e fibrose
Síndrome do ovário policístico	5% a $\geq 15\%$	Ovulação, regula ciclos menstruais, reduz hirsutismo, melhora a sensibilidade insulínica e diminui os níveis de androgênio
Infertilidade feminina	$\geq 10\%$	Ovulação e gestação
Hipogonadismo masculino	5% a $\geq 10\%$	Aumento dos níveis de testosterona
Apneia obstrutiva do sono	7% a $\geq 11\%$	Melhora a sintomatologia e diminui o índice de hipopneia e apneia
Doença reativa das vias aéreas	7% a $\geq 8\%$	Melhora do volume expirado no 1º segundo e da sintomatologia
Osteoartrose	$\geq 10\%$	Melhora a sintomatologia Aumenta a funcionalidade
	5% a $\geq 10\%$ combinado com exercícios	
Incontinência urinária de estresse diminuição de	5% a $\geq 10\%$	Diminui frequência dos episódios de incontinência
Refluxo gástrico	$\geq 10\%$	Reduz frequência e intensidade dos sintomas
Depressão	-	Reduz sintomas e melhora escores de avaliação

Fonte: modificada de GARVEY et al., 2016.

DISCUSSÃO

Apesar das opções de tratamento, a maioria dos pacientes falham na manutenção do peso corporal com o tempo (FRUH, 2017). O conhecido efeito de perda e ganho de peso em sequência tem um potencial efeito negativo e deve ser evitado por meio de programas de treinamento para manutenção do peso corporal em médio e longo prazo (PALM et al., 2017). Por esse motivo, as reavaliações periódicas ou anuais são importantes para monitoramento e supervisão da prevenção do ganho de peso (GARVEY et al., 2016; HANSEN et al., 2018).

Para que a redução do peso corporal apresente benefícios clinicamente relevantes são recomendados programas de exercícios físicos por no mínimo seis meses, associados a um programa de restrição alimentar, com perdas maiores que 5-10% do peso corporal. Realizar exercício aeróbico por no mínimo seis meses tem benefícios similares a 12 meses de

treinamento (ABESO, 2016; GOODPASTER et al., 2010; HANSEN et al., 2018; JAKICIC et al., 2017; JENSEN et al., 2013; NHMRC, 2013; SHAW et al., 2006). Além disso, para manutenção do peso perdido ou minimizar o ganho de peso em longo prazo, é necessário manter os níveis de exercício físico por aproximadamente 200 a 300 minutos por semana (JENSEN et al., 2013; NHMRC, 2013). Dessa forma, são necessárias metas claras e realistas para aumentar a probabilidade de mudança e manutenção dos hábitos saudáveis (ABESO, 2016; NHMRC, 2013).

O excesso de tecido adiposo no quadril e nos membros inferiores causam alterações mecânicas que podem comprometer a coordenação motora durante a marcha causando doenças articulares pelos processos degenerativos e/ou inflamatórios decorrentes de cargas mecânicas elevadas e biomecânica alterada (HANSEN et al., 2018; RANA VOLO et al., 2013). Sendo assim, é importante considerar essas alterações ao elaborar o tratamento, buscando atenuar ou prevenir

as complicações articulares, optando por exercícios de menor impacto e com baixa carga inicial, progredindo os exercícios de acordo com a evolução do paciente (ATS, 2002; HANSEN et al., 2018; RANAVALO et al., 2013; THOMMAZO-LUPORINI et al., 2012).

Os protocolos de treinamento são de baixa adesão por serem de longo prazo. Sendo assim, identificar potenciais barreiras para mudança comportamental é fundamental para aumentar a adesão aos programas de intervenção. Tais barreiras podem estar diretamente associadas à obesidade e/ou fatores não relacionados à doença (BURGESS; HASSMÉN; PUMPA, 2017; NHMRC, 2013; STANKEVITZ et al., 2017; ZABATIERO et al., 2015). Em relação ao exercício físico, barreiras como dor e cansaço são frequentes, entretanto, fatores comuns à população geral adulta também são relatados por essa população, como falta de tempo e desinteresse, além de fatores psicossociais, como pensamentos negativos e pouca motivação para fazer exercício físico (BURGESS; HASSMÉN; PUMPA, 2017; STANKEVITZ et al., 2017; ZABATIERO et al., 2015).

Portanto, a maior parte da população obesa apresenta muitas barreiras, que se não forem identificadas e solucionadas pelos profissionais da saúde, vão comprometer o tratamento (ZABATIERO et al., 2015). Assim, é fundamental que o tratamento seja multidisciplinar para identificar as necessidades clínicas e psicossociais tornando as estratégias terapêuticas mais efetivas. Também é importante a autogestão, o constante monitoramento com os profissionais de saúde e adoção de estratégias comportamentais (BISCHOFF et al., 2017; NHMRC, 2013).

Orientações sobre redução de atividades sedentárias, como optar por usar as escadas, caminhar, fazer uso de bicicleta, entre outras, também devem ser implementadas. As atividades que não necessitam de muitos recursos, como caminhada ou corrida nos espaços públicos e fazer exercícios em grupo, são algumas das estratégias para o encorajamento e início da mudança dos hábitos. É importante considerar a capacidade fisiológica do paciente para modificar seus comportamentos e seu estado mental de saúde, além das mudanças no ambiente físico, social e econômico necessárias para tais modificações e a manutenção de novos hábitos (NHMRC, 2013).

CONCLUSÃO

A prática de exercício físico é complementar ao tratamento do quadro clínico dos pacientes obesos, sendo o exercício aeróbico mais indicado para a perda de peso e com maiores benefícios, podendo ser acrescentado o exercício resistido para otimizar os resultados. A prescrição deve ser individualizada conforme capacidades e preferências do paciente, buscando a perda de peso pela redução de gordura e preservação da massa magra. O exercício físico representa uma estratégia eficaz no tratamento e controle dos fatores de risco cardiovasculares, além de promover benefícios na sintomatologia e em outras complicações.

Financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) (Código de Financiamento 001), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

REFERÊNCIAS

- ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4.ed. São Paulo, SP.
- ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. Mapa da obesidade. São Paulo, 2018. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>. Acesso em 29 out. 2018.
- ACSM. American College of Sports Medicine. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, n. 3, p. 687-708, mar. 2009.
- ATS. American Thoracic Society. ATS Statement. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 1, p. 111-117, jul. 2002.
- AUBERT, J. Peak VO₂ in obesity: is it worth the effort? **Respiration**, v. 94, n. 6, p. 486-487, out. 2017.
- BATSIS, J. A. et al. Weight loss interventions in older adults with obesity: a systematic review of randomized controlled trials since 2005. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 65, n. 2, p. 257-268, fev. 2017.
- BISCHOFF, S. C. et al. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 4, p. 917-938, ago. 2017.
- BURGESS, E.; HASSMÉN, P.; PUMPA, K. L. Determinants of adherence to lifestyle intervention in adults with obesity: a systematic review. **Clinical Obesity**, v. 7, n. 3, p. 123-135, mar. 2017.
- COWAN, T. E. et al. Separate effects of exercise amount and intensity on adipose tissue and skeletal muscle mass in adults with abdominal obesity. **Obesity**, v. 26, n. 11, p. 1696-1703, set. 2018.
- DONNELLY, J. E. et al. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, n. 2, p. 459-471, fev. 2009.
- DREHER, M.; KABITZ, H. Impact of obesity on exercise performance and pulmonary rehabilitation. **Respirology**, v. 17, n. 6, p. 899-907, jul. 2012.

- FONSECA-JUNIOR, S. J. et al. Exercício físico e obesidade mórbida: uma revisão sistemática. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 26, n. 1, p. 67-73, abr. 2013.
- FRUH, S. M. Obesity. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 29, p. 3-14, out. 2017.
- GARVEY, W. T. et al. American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. **Endocrine Practice**, v. 22, n. 3, p. 1-203, jul. 2016.
- GIANNAKIS, G. et al. Ergometric performance and cardiovascular profile of obesity clinic patients. **Bulletin de la Société des sciences médicales du Grand-Duché de Luxembourg**, v. 3, p. 7-24, jan. 2014.
- GOODPASTER, B. H. et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults. **Journal of the American Medical Association**, v. 304, n. 16, p. 1795-1802, out. 2010.
- GORYAKIN, Y.; SUHLRIE, L.; CECCHINI, M. Impact of primary care-initiated interventions promoting physical activity on body mass index: systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 4, p. 518-528, jan. 2018.
- HANSEN, D. et al. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT working group. **Sports Medicine**, v. 48, n. 8, p. 1781-1797, mai. 2018.
- HERDY, A. et al. Diretriz sul-americana de prevenção e reabilitação cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, n. 2, p. 1-31, ago. 2014.
- JAKICIC, J. M. et al. Role of physical activity and exercise in treating patients with overweight and obesity. **Clinical Chemistry**, v. 64, n. 1, p. 99-107, nov. 2017.
- JENSEN, M. D. et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults: overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines and The Obesity Society. **Circulation**, v. 129, n. 252, p. 102-138, nov. 2013.
- KEATING, S. E. et al. A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 8, p. 943-964, mai. 2017.
- KESSLER, H. S.; SISSON, S. B.; SHORT, K. R. The potential for high-intensity interval training to reduce cardiometabolic disease risk. **Sports Medicine**, v. 42, n. 6, p. 489-509, jun. 2012.
- LÖLLGEN, H.; LEYK, D. Exercise testing in sports medicine. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 115, n. 24, p. 409-416, jun. 2018.
- MADJD, A. et al. Effect of weekly physical activity frequency on weight loss in healthy overweight and obese women attending a weight loss program: a randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 104, n. 5, p. 1202-1208, out. 2016.
- MCGORM, H. et al. Turning up the heat: an evaluation of the evidence for heating to promote exercise recovery, muscle rehabilitation and adaptation. **Sports Medicine**, v. 48, n. 6, p. 1311-1328, jun. 2018.
- NHMRC. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia. Melbourne: National Health and Medical Research Council, out. 2013.
- PALM, I. et al. Body weight cycling with identical diet composition does not affect energy balance and has no adverse effect on metabolic health parameters. **Nutrients**, v. 9, n. 10, p. 1149-1160, out. 2017.
- RANAVALO, A. et al. Lower-limb joint coordination pattern in obese subjects. **Biomed Research International**, v. 2013, p. 1-9, out. 2013.
- ROGNMO, Ø. et al. Cardiovascular risk of high- versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients. **Circulation**, v. 126, n. 12, p. 1436-1440, set. 2012.
- SAWYER, B. J. et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on endothelial function and cardiometabolic risk markers in obese adults. **Journal of Applied Physiology**, v. 121, n. 1, p. 279-288, jun. 2016.
- SHAW, K. et al. Exercise for overweight or obesity. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 18, n. 4; p. 1-115, out. 2006.
- STANKEVITZ, K. et al. Perceived barriers to healthy eating and physical activity among participants in a workplace obesity intervention. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 59, n. 8, p. 746-751, ago. 2017.
- TEIXEIRA, C. V. L. S. et al. Effect of resistance training set volume on upper body muscle hypertrophy: are more sets really better than less? **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 38, n. 5, p. 727-732, out. 2017.
- THOMMAZO-LUPORINI, L. et al. Metabolic and clinical comparative analysis of treadmill six-minute walking test and cardiopulmonary exercise testing in obese and eutrophic women. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 16, n. 6, p. 469-478, dez. 2012.
- TÜRK, Y. et al. High intensity training in obesity: a meta-analysis. **Obesity Science & Practice**, v. 3, n. 3, p. 258-271, mai. 2017.
- ZABATIERO, J. et al. Beliefs, barriers and facilitators to physical activity in bariatric surgery candidates. **Obesity Surgery**, v. 26, n. 5, p. 1097-1109, set. 2015.

Desenvolvimento de material educacional interdisciplinar para prevenção e tratamento da obesidade



Educational experience through interdisciplinary intervention in the obesity outpatient clinic in a university hospital

Tayná Moreira¹,
Paula Silveira Mendes¹,
Christianne Toledo de Souza
Leal¹,
Danielle Guedes Andrade
Ezequiel¹

¹Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.

✉ **Tayná Moreira**
Rua Ministro Amarílio Lopes
Salgado, 227
Cascatinha
CEP: 36033-290
Juiz de Fora, MG
✉ tayna-moreira@hotmail.com

Submetido: 10/12/2018
Aceito: 19/02/2019

RESUMO

Introdução: a obesidade é uma doença crônica e complexa de caráter epidêmico, sendo fator de risco para diversas doenças. O município de Juiz de Fora possui uma prevalência maior de obesidade que a da capital do Estado de Minas Gerais e também à média nacional, sendo necessárias estratégias de estímulo às práticas de vida saudáveis, pautadas nas ações educativas em saúde, envolvendo orientação nutricional, prática de atividades físicas, além da abordagem de aspectos biopsicossociais e culturais do indivíduo.

Objetivo: desenvolvimento de programa de educação continuada e estímulo ao autocuidado do indivíduo em relação às suas condições de saúde. **Relato de experiência:** com base nas demandas dos pacientes atendidos nas consultas individuais, grupos operativos e salas de espera, uma cartilha educativa ("Guia de Prevenção – Prevenindo e tratando o excesso de peso") foi criada pela equipe multidisciplinar do ambulatório de prevenção e tratamento da obesidade de um hospital universitário. Este material foi lançado oficialmente em setembro de 2018 e tem possibilitado a divulgação de vários temas relacionados à obesidade, como diagnóstico, prevenção e mudança do estilo de vida. Os principais beneficiários desse projeto são os pacientes assistidos nos ambulatórios, contudo poderá auxiliar em ações extra-muros, como atividades em escolas públicas municipais e ações pontuais no campus universitário, por exemplo, no Dia Internacional de Combate à Obesidade. **Discussão:** o material foi bem aceito e as principais dúvidas após a leitura foram em relação à definição de obesidade e o fato de não reconhecerem a fisiopatologia da doença como uma interação de fatores genéticos e ambientais. **Conclusão:** ações educativas complementares à prevenção e tratamento da obesidade, envolvendo os vários aspectos do cuidado, têm grande aceitação pela população abordada e representam ferramentas com potencial de melhora do autocuidado e autonomia do indivíduo.

Palavras-chave: obesidade, sobrepeso, educação em saúde, síndrome metabólica, equipe de assistência ao paciente

ABSTRACT

Introduction: obesity is a chronic and complex condition with an epidemic nature, being a risk factor for several diseases. The city of Juiz de Fora has a higher prevalence than the capital of the state of Minas Gerais and also the national average. Strategies are needed to stimulate healthy life practices, based on educational health actions, involving nutritional orientation, practice of activities physical and biopsychosocial aspects of the individual. **Objective:** to develop a continuing education program and stimulate the individual's self-care in relation to their health conditions. **Experience Report:** based on the demands of the patients attending the individual consultations, operating groups and waiting rooms, an educational booklet ("Prevention Guide - Preventing and treating excess weight") was created by the multidisciplinary team from the prevention outpatient clinic and treatment of obesity at a university hospital. This material was officially launched in September of 2018 and has made it possible the dissemination of various topics related to obesity, such as diagnosis, prevention and lifestyle change. The main beneficiaries of this project are patients attending the outpatient clinic, but may assist in extra-mural actions, such as activities in some municipal public schools and specific actions on the university campus, for example on the International Day to Combat Obesity. **Discussion:** the material was well accepted and the main doubts after reading were related to the definition of obesity and the fact that they did not recognize the physiopathology of the disease as an interaction of genetic and environmental factors. **Conclusion:** educational actions complementary to the prevention and treatment of obesity, involving the various aspects of care, are widely accepted by the population concerned and represent tools with potential for improving self-care and autonomy of the individual.

Keywords: obesity, overweight, health education, metabolic syndrome, patient care team



INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença de caráter epidêmico tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde em 2016 mais de 1,9 bilhão de adultos possuíam excesso de peso (WHO, 2016). Destes, mais de 650 milhões eram obesos. Sabe-se que 53,8% da população brasileira tem excesso de peso e 18% são considerados obesos (VIGITEL, 2016).

No Estado de Minas Gerais, na capital Belo Horizonte, 51,6% dos adultos possuem excesso de peso e 15,1% caracterizando obesidade (VIGITEL, 2016).

Estudo epidemiológico, realizado em uma amostra representativa da população urbana coberta pela rede de Atenção Primária à Saúde do município de Juiz de Fora evidenciou elevada prevalência do excesso de peso em mais de dois terços da população avaliada, representando assim um valor superior às médias estaduais e nacionais (MIRANDA, 2017).

A obesidade é uma doença crônica complexa e multifatorial, resultante da interação genética e ambiental, mediada por fatores socioeconômicos, endócrinos, metabólicos, psiquiátricos e medicamentosos. O excesso de peso afeta desfavoravelmente a saúde e a qualidade de vida do indivíduo e, conseqüentemente, gera grande impacto socioeconômico (TARDIDO; FALCÃO, 2006). A epidemia de obesidade associa-se ao aumento da prevalência de diabetes mellitus, hipertensão arterial, doença coronariana, doença renal crônica, osteoartrites, vários tipos de câncer, dentre outras condições relacionadas à maior morbimortalidade (MONTEIRO et al., 2004); (SINAIKO et al., 1999). A promoção de hábitos de vida saudáveis é uma estratégia fundamental para a prevenção das condições crônicas de saúde e para o enfrentamento dos problemas do processo saúde-doença-cuidado (MASCARENHAS et al., 2012).

O tratamento da obesidade envolve mudanças do estilo de vida, sobretudo alimentação saudável e atividade física regular. A meta da perda ponderal é em torno de 5% a 10% do peso inicial, sendo medida efetiva para controlar as alterações metabólicas como dislipidemia, diabetes, hipertensão entre outros fatores de risco cardiovasculares (GOLDSTEIN, 1992). Contudo, observam-se altas taxas de insucesso desse tratamento principalmente pela baixa aderência aos programas dietéticos, dificuldade de aderência ao tratamento e precária manutenção dos resultados (BAUTISTA-CASTAÑO et al., 2004). Em alguns casos se faz necessário um tratamento medicamentoso, porém existem poucas alternativas aprovadas no Brasil para o controle desta patologia. Outro aspecto relevante é o fato de que indivíduos obesos não têm conhecimento dos efeitos adversos da obesidade para a saúde, podendo ser um fator que dificulta o manejo desta condição (POLANCZYK et al., 1990); (INELMEN, et al., 2005). Além disso, indivíduos obesos apresentam inabilidade em avaliar adequadamente o padrão alimentar, subestimam o valor energético da dieta

e consideram seu padrão de ingestão suficientemente saudável (KEARNEY et al., 1999). Por estas razões, são necessárias iniciativas de educação com incentivo aos hábitos de vida saudáveis, levando informações necessárias para que o indivíduo possa refletir sobre suas escolhas, buscando mudanças de atitudes e autonomia em relação ao seu tratamento.

Presumindo o baixo conhecimento da população em nutrição e uma alta prevalência de sobrepeso e obesidade nos indivíduos, bem como hábitos alimentares inadequados, uma estratégia potencial seria a elaboração de material de conteúdo educativo (RENJILIAN et al., 2001); (GUIMARAES et al, 2010). O objetivo desta ação foi a criação de folder para ser utilizado como ferramenta nas atividades de educação nutricional, visando apresentar de maneira didática os princípios da alimentação saudável, bem como esclarecer as principais dúvidas relacionadas ao tema.

É nesse contexto que emerge a importância de estratégias de estímulo às práticas de vida saudáveis, pautada nas ações educativas em saúde, envolvendo orientação nutricional, prática de atividades físicas, além da abordagem de aspectos biopsicossociais e culturais do indivíduo (SANTOS et al., 2005).

RELATO DE EXPERIÊNCIA

O Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) dispõe de diversas atividades preventivas e assistenciais para o cuidado integral de indivíduos com excesso de peso na população local. Dentre elas, o Ambulatório Multidisciplinar de Obesidade e Síndrome Metabólica que desenvolve atividades educativas regulares em modelo de sala de espera, consultas individuais e grupos operativos.

Os pacientes são referenciados aos ambulatórios a partir de encaminhamentos provenientes da atenção primária e de outros ambulatórios do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF). Durante as consultas individuais e conversas em sala de espera os pacientes recebem o convite para a participação do grupo operativo de obesidade e síndrome metabólica, que ocorre mensalmente.

O grupo operativo, em atuação desde 2014, foi criado através de um programa de extensão da UFJF, e tem objetivo de educação continuada e estímulo ao autocuidado do indivíduo em relação às suas condições de saúde. Os assuntos abordados nas reuniões relacionam-se à importância da mudança do estilo de vida com foco em hábitos de vida saudáveis. O grupo tem reuniões mensais, com duração de uma hora, sendo que nos primeiros 30 minutos ocorre uma exposição dialogada de um assunto de interesse dos pacientes ou de sugestão de membros da equipe multidisciplinar. Nos 30 minutos subsequentes os pacientes trocam vivências e experiências com a equipe de saúde, constituída por profissionais da endocrinologia,

enfermagem, nutrição, psicologia, farmácia, fisioterapia e educação física, sendo que em cada sessão um membro da equipe de saúde aborda questões de temáticas específicas relacionadas ao estilo de vida saudável.

Nas últimas atividades realizadas com os atuais participantes do grupo, foram discutidos, por encontro, temas de grande importância, dentre eles:

- . A compreensão sobre o grau de processamento dos alimentos e grupos alimentares;
- . Oficina para leitura e análise de rótulos;
- . Exercício físico: benefícios, preparo e cuidados necessários;
- . Discussão sobre os estigmas da obesidade;
- . Abordagem dos aspectos emocionais relacionados à obesidade (“Eu tenho fome de quê?” e “Análise suas escolhas repensando suas atitudes”);
- . O paciente como protagonista de seu tratamento (Autonomia e planejamento);
- . Receitas saudáveis com dicas de substituições entre ingredientes;
- . Meditação: benefícios e como iniciar.

Desenvolvimento do material educativo

No decorrer das reuniões e consultas, foram observadas várias lacunas de conhecimento com relação

às ações necessárias para as mudanças no estilo de vida que constituem os pilares no tratamento da obesidade. Por ser uma doença tão preocupante e prevalente, observou-se a necessidade de buscar novas ferramentas para manejo desta condição crônica de saúde.

Dessa forma, o “Guia de Prevenção – Prevenindo e tratando o excesso de peso” foi criado a partir das demandas dos pacientes atendidos nas consultas individuais, grupos operativos e salas de espera com o objetivo de complementar as consultas médicas e o atendimento ao paciente. Este material pedagógico foi elaborado pela equipe multidisciplinar, na forma de cartilha, estimulando o autocuidado tanto individual quanto o coletivo (famílias e comunidades). Para favorecer a melhor compreensão das informações fornecidas procurou-se considerar o nível de entendimento dos pacientes, buscando utilizar uma linguagem simples e acessível, tornando-se assim uma ferramenta efetiva para as mudanças propostas (PASSAMAI, et al, 2012).

Como conteúdo do guia incluímos conceitos sobre a doença, diagnóstico clínico através da antropometria, fatores de risco e condições associadas, importância da prevenção e tratamento, além de orientações relacionadas ao estilo de vida saudável, incentivo ao autocuidado com autonomia, à meditação, à leitura e análise crítica de rótulos e receitas saudáveis.



Figura 1: Capa do material educativo

Prefácio

O desafio da “vida saudável” é possível, mas sem roteiros prontos ou fórmulas mágicas e sim com planejamento, criatividade e otimismo.

Planejar: significa elaborar ou organizar um roteiro. Para isso é importante obter informações com a equipe de saúde, adaptar a sua rotina de vida (às vezes é um excelente momento para refletir sobre seu ritmo de vida e quando necessário fazer ajustes buscando benefícios a sua saúde física e emocional), lembrando sempre que você é o protagonista da sua história (significa ter autonomia).

Criar: significa “fazer existir”, logo criar possibilidades para que as mudanças possam acontecer. Ter a mente aberta para adaptações e ajustes. Buscar novos sabores, gostos e encantos (como experimentar alimentos in natura e montar uma salada colorida, saborear frutas da época, preparar sua própria refeição com temperos naturais ou decorar uma mesa de almoço para a família ou amigos). Também criar prioridades e possibilidades para uma vida mais feliz e plena.

Ter otimismo: significa ter um olhar positivo sobre as diversas situações, mesmo que desafiadoras. Superar obstáculos ou adaptarmos a eles. Tais desafios só se tornam possíveis se formos mais compassivos com nós mesmos e com nossos semelhantes. Além de ser necessário acreditar que o objetivo de um estilo de vida saudável é possível.

Enfim, esperamos que todos nós possamos ser motivadores e educadores em nossas comunidades. Divulgando os benefícios de hábitos de vida saudáveis e criando possibilidades para que se tornem parte de nossas realidades. Fica aqui o nosso convite!

Profa. Dra. Danielle Guedes Andrade Ezequiel
Coordenadora do projeto de extensão universitária
“Atendimento multidisciplinar dos pacientes com
Obesidade/Síndrome Metabólica” da UFJF



Figura 2: Prefácio do material educativo

Ações educativas

O material educativo tem possibilitado divulgação desta temática não só para os participantes dos ambulatórios do HU-UFJF, mas também com pretensões de ampliar para ações extra-muros, como atividades em algumas escolas públicas municipais. O Serviço de Endocrinologia da UFJF presta assistência para uma média de 50 pacientes mensalmente no Ambulatório de Obesidade e Síndrome Metabólica e cerca de 15 pacientes participam das reuniões do grupo operativo. Cerca de 112 pacientes beneficiaram-se deste projeto desde 2014. Existe a proposta de um novo projeto de extensão que, juntamente com a Liga Acadêmica de Endocrinologia e Metabologia da UFJF, divulgará e trabalhará o conteúdo deste guia em cerca de quatro escolas municipais por ano.

Em 2018 o guia contribuiu para enriquecer ações pontuais como no Dia Internacional de Combate à Obesidade e no Dia Mundial do Diabetes.

Feedback dos participantes

Os atuais participantes do grupo operativo para a prevenção e tratamento de obesidade e síndrome metabólica demonstraram interesse e foram participativos nos 12 encontros de 2018. A aderência aos encontros é variável, chegando em torno de 80%. Após o fornecimento do Guia de Prevenção, buscou-se saber o grau de satisfação e possíveis dúvidas dos pacientes. Em sua totalidade, o material foi bem aceito. As principais questões que o Guia de Prevenção acrescentou informações foi em relação à definição de obesidade (índice de massa corporal acima de 30) e o fato de reconhecerem a doença como uma interação de fatores genéticos e ambientais. Os participantes apresentaram bom entendimento sobre a classificação dos alimentos baseado no seu grau de processamento, além de motivados à prática da leitura de rótulos e execução de receitas saudáveis.

DISCUSSÃO

A elevada prevalência do excesso de peso no município de Juiz de Fora (MIRANDA, 2017) motivou a equipe multidisciplinar do serviço de Endocrinologia e Metabologia da UFJF a instituir ações preventivas e assistenciais e buscar recursos para produzir seu próprio guia educativo, com o objetivo de ampliar a divulgação para um maior número de indivíduos e incentivar às mudanças do estilo de vida.

Na literatura foram encontrados estudos que demonstraram a necessidade e efetividade de grupos operativos para prevenção e controle de doenças crônicas como obesidade, assim como a produção complementar de material educativo. Dentre eles, um

ação educativa realizada na Universidade Metodista de Piracicaba, que contou com 4 encontros coletivos realizados quinzenalmente, com duração de uma hora cada, contando com 11 participantes de ambos os sexos. Em paralelo foi desenvolvido um material didático para facilitar a compreensão e adesão ao plano alimentar através de slides via internet, folhetos e modelos representativos de alimentos. Um "dia alimentar exemplo" foi montado junto com o participante, utilizando-se deste instrumento. Em encontro posterior foi possível avaliar a metodologia utilizada. Dentre as vantagens destacaram-se a facilidade de entendimento do material utilizado, favorecendo a elaboração e aderência de um plano alimentar que possibilitou o alcance das metas propostas. Além disso, o estudo demonstrou aumento na prática de exercícios físicos sendo que, 63% dos participantes obtiveram redução ponderal, em torno de 6% do peso inicial (BAGGIO ET AL., 2006).

Em outro estudo, desenvolvido na Universidade Federal de Sergipe, a partir das atividades realizadas em projeto de extensão universitária, sobre práticas alimentares e perfil antropométrico de integrantes de um programa de atividade física regular (Programa Academia da Cidade), foi observado o baixo conhecimento em nutrição e uma alta prevalência de sobrepeso e obesidade nos indivíduos, bem como hábitos alimentares inadequados, constituindo fatores de risco ao desenvolvimento das condições crônicas de saúde. Desta experiência, surgiu a necessidade de elaboração de folder que foi utilizado como ferramenta nas atividades de educação nutricional. O material apresentava três temáticas: a primeira com informações objetivas sobre alimentação saudável, a segunda incluiu recomendações práticas sobre o grau de processamentos dos alimentos e a última abordou uma sessão de esclarecimento de questões mais frequentes sobre alimentação e excesso de peso. O material foi avaliado positivamente sob o ponto de vista qualitativo. (RENJILIAN ET AL., 2001).

Existem aspectos em comum entre o folder citado e o guia de prevenção elaborado pela equipe de serviço de Endocrinologia e Metabologia da UFJF, principalmente em relação ao objetivo de transmitir aos leitores definições corretas da temática obesidade, soluções práticas orientadas quanto a mudanças de hábitos de vida e respostas práticas e de fácil entendimento aos questionamentos em consultas e grupos operativos.

CONCLUSÃO

Além de ser um fator de risco para várias doenças crônicas, a obesidade é uma patologia que requer um olhar constante para as ações preventivas envolvendo programas de educação continuada que busquem levar informações e reflexões necessárias para o alcance

de um estilo de vida saudável e uma melhor qualidade de vida através do autocuidado e conhecimento da patologia.

Acreditamos que o cenário epidemiológico do excesso de peso e de outras condições crônicas de saúde é passível de mudanças através de educação continuada, contando com a colaboração de equipes multidisciplinares. A edição do guia educativo foi uma alternativa encontrada pelo Serviço de Endocrinologia que até o momento, recebe feedback positivo dos participantes do projeto.

REFERÊNCIAS

- BAGGIO, C. V.; MOTTA, D. G.; NOGUEIRA, M. P. C. Avaliação da eficácia de um instrumento para educação nutricional na prevenção e controle de fatores de risco das doenças crônicas. Anais da Mostra Acadêmica da Universidade Metodista de Piracicaba, São Paulo. p. 6, 2006.
- BAUTISTA-CASTAÑO, I.; MOLINA-CABRILLANA, J.; MONTOYA-ALONSO, J. A.; SERRA-MAJEM, L. Variables predictive of adherence to diet and physical activity recommendations in the treatment of obesity and overweight, in a group of spanish subjects. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**. v. 28, n. 5, p. 697-705, mar. 2004.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- GOLDSTEIN, D. J. Beneficial health effects of modest weight loss. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 16, n.6, p. 397-415, jun. 1992.
- GUIMARAES, N. G. et al . Adesão a um programa de aconselhamento nutricional para adultos com excesso de peso e comorbidades. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 3, p. 323-333, mai. 2010.
- INELMEN, E. M. et al. Predictors of drop-out in overweight and obese outpatients. **International Journal of Obesity**, v. 29, n. 1, p. 122-128, nov. 2004.
- KEARNEY, J. M.; MCELHONE, S. Perceived barriers in trying to eat healthier: results of a pan-EU consumer attitudinal survey. **British Journal of Nutrition**, v. 81, n. 2, p. 133S-7S, jun. 1999.
- MASCARENHAS, N. B.; MELO, C. M. M.; FAGUNDES, N. C. Production of knowledge on health promotion and nurse's practice in Primary Health Care. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 65, n. 6, p. 991-999, nov. 2012.
- MIRANDA, L. S. P. Fatores dietéticos de risco e de proteção para condições crônicas de saúde em município da zona da mata de Minas Gerais. 2017. Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2017.
- MONTEIRO, R. C. A.; RIETHER, P. T. A.; BURINI, R. C. Efeito de um programa misto de intervenção nutricional e exercício físico sobre a composição corporal e os hábitos alimentares de mulheres obesas em climatério. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 4, p. 479-489, dec. 2004.
- PASSAMAI, M. P. B. et al. Letramento funcional em saúde: reflexões e conceitos sobre seu impacto na interação entre usuários, profissionais e sistema de saúde. **Interface- Comunicação, Saúde, Educação**, v. 16, p. 301-314, dec. 2011.
- POLANCZYK, C. A.; NEVES, J. K.; COSTA, L. A.; LEITA, V. L. P.; DUNCAN, B. B. Obesidade: prevalência, correlação com doenças crônicas e grau de conscientização do problema. **Revista AMIRGS**, v. 2, p. 87-91, jun. 1990.
- RENJILIAN, D. A. et al. Individual versus group therapy for obesity: effects of matching participants to their treatment preferences. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 69, n. 4, p. 717, aug. 2001.
- SANTOS, L. A. S. Educação alimentar e nutricional no contexto da promoção de práticas alimentares saudáveis. **Revista de Nutrição**, v. 18, n. 5, p. 681-692, sep. 2005.
- SINAIKO, A. R.; DONAHUE, R. P.; JACOBS, D. R. J.; PRINEAS, R. J. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults: The Minneapolis Children.s Blood Pressure Study. **Circulation**, v. 99, n. 11, p. 1471-1476, mar. 1999.
- TARDIDO, A. P.; FALCÃO, M. C. O impacto da modernização na transição nutricional e obesidade. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 21, n. 2, p. 117-24, jun. 2006.
- WHO. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N°. 311. Updated 2016. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em 27 nov. 2018.

HU *Revista* 